

**KLINISCHER VERLAUF UND
THERAPEUTISCHE BEEINFLUSSBARKEIT
DES CYTOLOGISCH DIAGNOSTIZIERTEN
PROSTATAKARZINOMS
IN ABHÄNGIGKEIT VOM
DIFFERENZIERUNGSGRAD**

Dieter Jocham

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551905_0004

Aus der Urologischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. E. Schmiedt

KLINISCHER VERLAUF UND THERAPEUTISCHE BEEINFLUSSBARKEIT
DES CYTOLOGISCH DIAGNOSTIZIERTEN PROSTATAKARZINOMS
IN ABHÄNGIGKEIT VOM DIFFERENZIERUNGSGRAD

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Dieter Jocham
aus
München
1975

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. P. Faul
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. E. Schmiedt
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	15. 4. 1975



Meinen Eltern
in Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

A.	Einleitung und Problemstellung	1
B.	Allgemeiner Teil	2 - 35
I.	Geschichtlicher Überblick	2 - 4
II.	Anatomie der Prostata	4 - 8
III.	Hormonelle Beeinflußbarkeit der Prostata	8 - 9
IV.	Endokrine Beziehungen der Prostata	9 - 11
V.	Das Prostatakarzinom	11 - 17
1.	Ätiologie	11 - 12
2.	Pathogenese des Prostatakarzinoms	12 - 17
a)	Häufigkeit	12 - 13
b)	Altersabhängigkeit	13
c)	Häufigster Ort der Entstehung	14
d)	Makroskopischer Befund	14 - 15
e)	Mikroskopischer Befund	15 - 16
f)	Hormonelle Abhängigkeit des Prostatakarzinoms	16 - 17
VI.	Klinik des Prostatakarzinoms	17 - 35
1.	Symptome des Prostatakarzinoms	17 - 19
2.	Bedeutung des Tastbefundes der Prostata	19 - 21
3.	Bedeutung der Serumphosphatasen beim Prostatakarzinom	21 - 24
4.	Metastasierung beim Prostatakarzinom	24 - 25
5.	Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms	25 - 27
6.	Therapie des Prostatakarzinoms (unter besonderer Berücksichtigung der antiandrogenen Behandlung)	27 - 35
C.	Spezieller Teil	36 - 41
I.	Geschichtlicher Überblick	36 - 37
II.	Die transrektale Feinnadelbiopsie der Prostata nach Franzén	37 - 41
1.	Technik der transrektalen Feinnadelbiopsie	37 - 38
2.	Cytologische Differenzierungsgrade des Prostatakarzinoms	38 - 40

3.	Morphologische Veränderungen im cytologischen Ausstrichpräparat unter Östrogenbehandlung	40 - 41
D.	Klinischer Teil	42 - 94
I.	Allgemeines	42 - 44
	1. Krankengut	42 - 43
	2. Methode	43 - 44
II.	Vergleichende histologische und cytologische Untersuchungen	44 - 52
	1. Krankengut	45
	2. Methode	45 - 46
	3. Ergebnisse	46 - 52
	a) Übereinstimmung cytologischer Befunde bezogen auf den Differenzierungsgrad des Karzinoms	46 - 47
	b) Abnahme der Eindeutigkeit des cytologischen Befundes nach mehreren Untersuchungen	47 - 48
	c) Übereinstimmung histologischer Befunde bezogen auf den Differenzierungsgrad des Karzinoms	48 - 50
	d) Vergleich zwischen cytologischem und histologischem Differenzierungsgrad	50 - 52
III.	Bedeutung des cytologischen Differenzierungsgrades des Prostatakarzinoms für den klinischen Verlauf - Befundänderung unter antiandrogener Therapie	52 - 94
	1. Krankengut	53
	2. Art der Behandlung	53
	3. Beurteilung des therapeutischen Hormoneffektes	53
	4. Methode	54 - 58
	a) Therapeutischer Hormoneffekt	54
	b) Rektaler Tastbefund	54 - 56
	c) Metastasierung beim Prostatakarzinom	56
	d) Klinische Tumorstadien	56
	e) Serumphosphatasen beim Prostatakarzinom	56 - 57
	f) Miktionsstörungen bei Prostatakarzinomträgern	57 - 58
	g) Beziehung zwischen Prostatakarzinom und Lebensalter	58

5. Ergebnisse	58 - 94
a) Der therapeutische Hormon- effekt in Abhängigkeit vom cytologischen Differenzie- rungsgrad des Prostatakar- zinoms	58 - 65
b) Der rektale Tastbefund des Pro- statakarzinoms unter Berück- sichtigung verschiedener Diffe- renzierungsgrade unter antian- drogener Behandlung	78 - 80
c) Metastasenhäufigkeit unter Be- rücksichtigung verschiedener cytologischer Differenzierungs- grade beim Prostatakarzinom	78 - 80
d) Beziehung zwischen klinischem Stadium und Differenzierungs- grad des Prostatakarzinoms - vor und während der Östrogen- behandlung	80 - 82
e) Verhalten der Serumphosphatasen - unter Berücksichtigung des Diffe- renzierungsgrades vor und nach Beginn der Östrogenbehandlung	82 - 88
f) Miktionsbeschwerden unter Be- rücksichtigung des Differenzie- rungsgrades vor und nach Beginn der Östrogentherapie	88 - 93
g) Altersverteilung und cytologischer Differenzierungsgrad beim Prosta- takarzinom	93 - 94
E. Diskussion	95 - 115
F. Zusammenfassung	115 - 117
Literaturverzeichnis	I - XX

A. Einleitung und Problemstellung

In der vorliegenden Arbeit kommen 376 mittels transrektaler Feinnadelbiopsie cytologisch diagnostizierte Prostatakarzinome zur Auswertung. Es wird versucht, die Zuverlässigkeit und Aussagekraft der cytologischen Untersuchung bei der Erkennung und Beurteilung des Verlaufs eines östrogenbehandelten Prostatakarzinoms zu überprüfen. Weiterhin sollen mögliche Zusammenhänge zwischen dem Differenzierungsgrad der Karzinome und ihrer Ansprechbarkeit auf eine anti-androgene Therapie im Zusammenhang mit anderen klinischen Befundänderungen herausgestellt werden.

Zum besseren Verständnis der im speziellen Teil beschriebenen Befundänderungen sind einige allgemeine Ausführungen über das Prostatakarzinom erforderlich. Diese werden in dem vorangehenden allgemeinen Teil behandelt.

B. Allgemeiner Teil

I. GESCHICHTLICHER ÜBERBLICK

Vor Beginn dieses Jahrhunderts wurde das Prostatakarzinom selten diagnostiziert. So erkannte wahrscheinlich LANGSTAFF im Jahre 1817 erstmals das Karzinom (Andersen 1959, Szendrői et al. 1965), das bis zu diesem Zeitpunkt zusammen mit dem Sarkom und der sogenannten Prostatahypertrophie unter dem Begriff "szirrhöser Tumor" bekannt war (Andersen 1959). Die wohl erste statistische Veröffentlichung über die Häufigkeit des Prostatakarzinoms stammt von TANSCHAU, der in den Jahren 1830 bis 1840 in Paris 8289 Karzinomfälle untersuchte (Cabot 1918, Szendrői et al. 1965). In diesem Material fand er nur fünf Prostatakarzinomfälle. 1861 berichtete Sir Henry THOMPSON über zwölf Fälle (Thompson 1888). Er erkannte die Bedeutung der Erkrankung an, hielt diese aber für extrem selten. Von RECKLINGHAUSEN leistete 1891 einen wertvollen Beitrag, als er zeigte, daß die Ursache von Knochenmetastasen oft ein unerkanntes Prostatakarzinom ist (v. Recklinghausen 1891). Im Jahre 1900 berichteten ALBARRAN und HALLE in ihrer Arbeit "Hypertrophie et neoplasies épithéliales de la prostate" über 100 Fälle mit gutartiger Vergrößerung der Prostata (Albarran et al. 1900). Bei vierzehn dieser Patienten fanden sie zusätzlich ein Karzinom. Durch diese Befunde wurde diese Erkrankung in der Folgezeit nun mehr beobachtet. Eine Reihe von Autoren konnte diese Ergebnisse bestätigen. So gab FREYER die klinische Häufigkeit mit 13,4 Prozent an (Freyer 1908). YOUNG und GERAGHTY stellten 1921 bei 21 Prozent der Patienten mit vergrößerter Prostata ein Karzinom fest (Young 1921). Die heute gefundenen Werte liegen in der gleichen Größenordnung (Andersen 1959, Szendrői et al. 1965).

Eine wirksame Therapie des Prostatakarzinoms - zumindest für einen Teil der Fälle - wurde erst durch die Arbeiten von HUGGINS und Mitarbeitern Anfang der vierziger Jahre möglich. Er hatte 1940 beobachtet, daß die bei senilen Hunden vorkommende cystische Hyperplasie der Prostata durch Östrogene zur Involution gebracht werden kann. Diesem Problem ging er weiter tierexperimentell nach und untersuchte sowohl die Wirkung der Kastration als auch der Zufuhr von Östrogenen und Androgenen auf die Prostata (Huggins et al. 1940). Es sei jedoch erwähnt, daß bereits früher die Abhängigkeit der Prostata von hormonellen Einflüssen festgestellt worden war. Schon 1780 hatte HUNTER die Entstehung einer Prostataatrophie nach Kastration auch beim Menschen beobachtet (Hunter 1840). Nach den Angaben in der Literatur erkannten der Amerikaner WHITE (1893), der Russe SINJITZIN und der Engländer BEATSON (1896) als erste einen Zusammenhang zwischen Geschwülsten der Prostata und dem hormonalen System (Szendrői et al. 1965). Der Norweger RAMM und SINJITZIN sollen erstmals 1895 die Prostatahypertrophie durch Kastration behandelt haben, während WHITE den gleichen Eingriff bei Patienten mit einem Prostatakarzinom durchgeführt hat und in der Mehrzahl der Fälle eine Besserung des Allgemeinzustandes feststellte (Ramm 1895, Szendrői et al. 1965, White 1895). BEATSON konnte wenig später (1896) ähnliches beobachten (Beatson 1896).

Diese Erkenntnisse gerieten jedoch in Vergessenheit. Auch die Erfahrungen, die RANDALL 1934 bei der Kastration von fünf Karzinomträgern gemacht hatte, wurden erst 1942 veröffentlicht (Szendrői et al. 1965). So waren HUGGINS und RIBA 1942 die ersten, die als Therapie des Prostatakarzinoms die Orchiektomie empfahlen. Bereits 1940 hatte HUGGINS die Orchiektomie mit der Verabreichung weiblicher Geschlechtshormone kombiniert. Im Jahre 1936 hatte VALERIO eine Östrogentherapie mit nur zweifelhaftem Erfolg versucht (Szendrői et al. 1965).

Mit der Synthese der Steroidhormone 1938 durch DODDS war die

Voraussetzung für eine breite Anwendung dieser Substanzen in den darauffolgenden Jahren gegeben (Dodds et al. 1938, Fergusson 1946). Die Verabreichung von Östrogenen und die Kastration stellten den Versuch dar, den stimulierenden Einfluß der Androgene auf die Funktion und das Wachstum der Prostata und ihrer malignen Entartung zu beseitigen. Diese Art der Behandlung hat bis heute ihre Gültigkeit behalten.

II. ANATOMIE DER PROSTATATA

In den Lehrbüchern der Anatomie wird die Prostata als ein etwa kastaniengroßes Organ mit einem Durchschnittsgewicht von zwanzig Gramm beschrieben. Die Vorsteherdrüse umgibt ringförmig das Anfangsstück der männlichen Harnröhre, die pars prostatica urethrae. Ihre breite Basis ist gegen den Blasengrund, ihr Apex nach distal gegen die pars membranacea urethrae gerichtet. Eine flache Mulde in der dorsalen Fläche, dem Apex posterior, läßt die äußerliche Unterscheidung eines linken und rechten Seitenlappens zu. Die Ductuli ejaculatorii treten von hinten durch die Prostata hindurch, ziehen direkt oberhalb des äußeren Blasenschließmuskels zum Colliculus seminalis und münden dort in die Harnröhre. Der Teil des Organs, der dorsal der Urethra, zwischen dieser und den Ductuli ejaculatorii liegt, wird als Isthmus bezeichnet. Gegen das Rectum wird die Prostata durch das Septum rectoprostaticum, die DENONVILLIERS-Faszie, und Serosarudimente des DOUGLAS-Raumes abgegrenzt. Die Facies anterior ist der Symphyse zugewandt und durch das Ligamentum puboprostaticum an ihr befestigt. Nach kaudal wird die Prostata durch das Diaphragma urogenitale in ihrer Lage gehalten. Am oberen Rand der Prostata findet man dorsal die Ductus deferentes und die Samenblasen. Die Drüse enthält glanduläre und muskuläre Bestandteile. Beide durchdringen sich. Die Substantia glandularis besteht aus mehreren Drüsenkomplexen, die genetisch nicht einheitlich sind

und auch beim Erwachsenen stets 30 bis 40 Einzeldrüsen erkennen lassen (Frick et Starck 1967, Smith 1968).

Die Klinik gliedert die am Aufbau des Organs beteiligten Strukturen nach einem von der anatomischen Beschreibung abweichenden Schema. Eine derartige Einteilung basiert auf der Kenntnis der verschiedenen funktionierenden Organbestandteile und deren möglichen pathologischen Veränderungen. Diese Betrachtungsweise hat zu nicht ganz einheitlichen Vorstellungen geführt.

So ist z.B. eine Unterscheidung von drei Anteilen möglich. Der drüsenarme, dem Os pubis zugekehrte Abschnitt, der vor der Urethra liegt, wird als vordere Kommissur bezeichnet. Vom Hauptteil, der hinter der Harnröhre liegt, wird der dem Isthmus entsprechende Abschnitt zwischen Ductus ejaculatorii und Urethra als Mittellappen (Lobus medius oder retrogenitale Kommissur) unterschieden. Gemäß dieser Definition kommt dem Mittellappen als selbständiger Komplex periurethraler Drüsen eine besondere Bedeutung zu. Er allein soll in der Lage sein, durch Wucherung zu der sogenannten Prostatahypertrophie zu führen, die ein Abflußhindernis bei der Entleerung der Harnblase darstellen kann (Frick et Starck 1967).

BRANDES gab 1964 eine Einteilung in eine sogenannte Innen- und Außendrüse an (Brandes et al. 1964, Blennerhasset et al. 1966). Nach seiner Vorstellung handelt es sich dabei um zwei verschiedene Gewebsstrukturen. In dem inneren periurethralen Drüsengewebe kann die sogenannte Prostatahypertrophie entstehen. Die sich ausdehnende Hyperplasie drückt das normale Gewebe der Außendrüse gegen die echte Kapsel der Prostata. Dieser komprimierte Randbezirk, die sogenannte chirurgische oder Pseudokapsel, stellt nach Ansicht der meisten Chirurgen und Pathologen die Enukleationsebene für die Ausschälung des hyperplastischen Gewebes dar. Dieses Zustandsbild der Prostata wird gerne mit dem einer Orange verglichen. Dabei entspricht

die mit dem darunter liegenden Gewebe nur lose verbundene chirurgische Kapsel, das "eigentliche" Prostatagewebe, der Schale (Smith 1968).

HUTCH veröffentlichte 1970 die Ergebnisse einer anatomischen Studie, die ihn zu anderen Vorstellungen über den inneren Aufbau der Prostata geführt hatten. Er fand in der Wand der Urethra zwei Schichten glatter Muskulatur, eine innere longitudinale und eine äußere zirkuläre, die nicht unmittelbar aufeinander liegen. Sie sollen durch Prostatagewebe voneinander getrennt sein. Bereits LOWSLEY hatte 1912 sechs Lobi der Neugeborenenprostata beschrieben; einen anterioren, einen posterioren, einen medialen, einen subzervikalen und einen rechten bzw. linken lateralen Lappen (Hutch et al. 1970, Lowsley 1930).

HUTCH untersuchte die Lagebeziehung zwischen den einzelnen Lobi und der Muskelwand der Urethra. Er stellte fest, daß einige Lappen (der anteriore, die beiden lateralen und der subzervikale) zwischen der inneren longitudinalen und der äußeren zirkulären Muskelschicht liegen. Diese Drüsenanteile findet man alle im Bereich zwischen Colliculus seminalis und Blasenhals. Sie nehmen im nicht hyperplastischen Zustand wenig Raum ein. Der anteriore Lappen wird vor der Pubertät atrophisch und wurde niemals hyperplastisch gefunden. Wenn in der vorderen Wand der Urethra Prostatagewebe vorhanden ist, handelt es sich nach Ansicht von HUTCH wahrscheinlich um die vordere Ausdehnung eines der lateralen Lappen. Der subzervikale Lobus liegt in der hinteren Wand der pars prostatica urethrae direkt unterhalb des Blasenhalses. Er und die beiden lateralen Lappen werden häufig hyperplastisch. Dabei greifen die letzteren auf die prostatistische Harnröhre über, während der vergrößerte subzervikale Lobus nach oben in die Blase einwächst. Den posterioren und den medianen Lappen findet man außerhalb der zirkulären Muskelschicht der Urethra. Sie unterliegen selten einer Hyperplasie. Der Lobus posterior, der wohl den

Hauptanteil des Prostatagewebes darstellt, liegt außerhalb der hinteren lateralen Wand der Urethra zwischen den Ductus ejaculatorii und dem Apex der Prostata. Er umgreift die hinteren drei Viertel der Urethralwand, von der er leicht stumpf oder scharf abgetrennt werden kann. Bei der rektalen Untersuchung der Prostata tastet man diesen hinteren Lappen. Abgesehen von der Fascia DENONVILLIERS wird er von keiner Kapsel umgeben. Im fortgeschrittenen Lebensalter ist häufig eine Atrophie dieses Drüsenbereiches feststellbar. Der mediane Lobus liegt zwischen den Samenbläschen und dem Blasen Hals auf der hinteren Wand der Urethra. Dieser Lappen konnte in dem untersuchten Material nicht immer gefunden werden. Durch seine Beobachtungen kam HUTCH zu der Annahme, daß es sich bei der Enukleationsebene für die Ausschälung eines Adenoms nicht um die Grenzlinie zwischen dem hyperplastischen Gewebe und dem komprimierten normalen Gewebe, der sogenannten chirurgischen Kapsel handelt. Er ist der Ansicht, daß die Trennungslinie zwischen der Außenseite des Adenoms und der inneren Oberfläche der äußeren zirkulären Muskelschicht der Urethra verläuft. Diese äußere Wand der Harnröhre setzt sich aus elastischem und kollagenem Bindegewebe und ringförmig angeordneten Bündeln glatter Muskulatur zusammen. Dieselben Strukturen sind auch in der äußeren Wand der weiblichen Urethra zu finden. Bei der operativen Entfernung eines Adenoms werden außer dem posterioren und dem medianen Lappen alle Drüsenanteile der Prostata ausgeräumt. Die zirkuläre Muskelschicht bleibt erhalten und durch Tonussteigerung kann die vorübergehend gestörte Harnkontinenz wiederhergestellt werden (Hutch et al. 1970).

Histologisch erkennbare Unterschiede im Drüsengewebe ermöglichen eine Einteilung in eine zentrale und eine periphere Zone (McNeal 1969). Die zentrale Zone wird als ein Gewebekeil beschrieben, dessen Grundfläche die Basis der Samenblasen umgibt; seine Spitze reicht bis zum Colliculus seminalis. Dieser Bereich beinhaltet mit dem mittleren und Teilen des posterioren bzw. der

lateralen Lobi etwa ein Drittel des Prostatagewebes. Die Drüsen dieses Gebietes sind große Sacculi mit in das Lumen hineinragenden Trennwänden. Das begrenzende Epithel besteht aus Zylinderepithelzellen, deren Cytoplasma granuliert ist. Die im Zentrum erkennbaren Zellkerne erscheinen pseudogeschichtet.

Weiter lateral, posterior und inferior liegt die periphere Zone. Sie enthält kleine, runde Acini mit einfachem Zylinderepithel. Die Zellen haben ein klares Cytoplasma und basal liegende Kerne (McNeal 1968, 1969).

III. DIE HORMONELLE BEEINFLUSSBARKEIT DER PROSTATA

Die genetisch verschiedenen Anteile der Vorsteherdrüse reagieren unterschiedlich auf die Keimdrüsenhormone. Die Prostata steht als hormonelles Zielorgan zeitlebens unter ihrem Einfluß. Das Wachstum und die Funktion der "echten" Prostata werden durch Androgene stimuliert; die weiblichen Hormone führen zu einer Atrophie (Wattenberg et al. 1945). Die periurethrale Drüsengruppe kann sich unter der Wirkung von Östrogenen fibromyomatös verändern, während die Androgene keinen Effekt zeigen. Bei diesem Gewebe handelt es sich wahrscheinlich um Rudimente der MÜLLER'schen Gänge (Staehler 1950).

Bereits die fetale Entwicklung des Organs wird von den Steroidhormonen beeinflusst. Im dritten Embryonalmonat wachsen aus der Wand der prostatistischen Harnröhre an fünf verschiedenen Stellen solide Knospen squamöser Zellen in das umgebende Stroma ein (Lowsley 1930, Rezek et al. 1951).

Für die Ausbildung dieser Zellverbände soll das mütterliche Östrogen verantwortlich sein, das über die Placenta in den fetalen Kreislauf gelangt.

Mit der Geburt beginnt der allmähliche Umbau dieser Strukturen

(Rezek et al. 1951). Es entstehen Drüsen, die von Zylinder-epithel ausgekleidet werden. Die Entwicklung der Prostata verläuft bis zur Pubertät in zwei Wellen. Die erste Phase findet ihren Abschluß ungefähr mit dem ersten Lebensjahr, die zweite endet mit gewisser Variationsbreite im Alter von elf Jahren. Beide Wachstumsschübe werden mit der Bildung squamöser Zellverbände eingeleitet. Für diesen Vorgang können die Östrogene der Nebennierenrinde verantwortlich gemacht werden (Rezek et al. 1951).

Die vermehrte Androgenproduktion während der Pubertät führt zur Reifung des Organs, das seine volle Funktion entwickelt. Die Prostata kann ihre Aktivität jahrzehntelang aufrechterhalten. Gewöhnlich kommt es erst jenseits des 60. Lebensjahres zu einer Atrophie des Gewebes. Nach MOORE (1935) bleibt diese häufig lange fokal begrenzt (MOORE 1935). Auch sind verschiedene Stadien der Rückbildung innerhalb einer Drüse möglich (McNeal 1969).

IV. DIE ENDOKRINEN BEZIEHUNGEN DER PROSTATA

Die Prostata unterliegt durch ihre Abhängigkeit von den Keimdrüsenhormonen den endokrinen Rückkoppelungsmechanismen zwischen der Hypophyse und den steroiderzeugenden Organen. Die Gonaden und die Zona reticularis der Nebennierenrinde werden durch die Trophohormone des Hypophysenvorderlappens zur Bildung von Androgenen und Östrogenen veranlaßt. Der Blutspiegel dieser Substanzen beeinflusst seinerseits über hypothalamische Zentren die Ausschüttung der glandotropen Hormone FSH, ICSH und ACTH (Huggins 1952, Szendrői et al. 1965). In der Nebennierenrinde werden etwa zwei Drittel der androgenen Wirkstoffe gebildet. Ihr Einfluß auf die sekundären Geschlechtsorgane ist geringer als der des Testosteron. Höchstens 20 Prozent dieses Hormons entstehen in der Zona reticularis; der Hauptteil wird unter dem Einfluß des ICSH in den LEYDIG-Zellen des Hodens aufgebaut

(Lipsett 1964, 1968). Bisher unbekannte Faktoren müssen dafür verantwortlich gemacht werden, daß die Synthese des Testosteron aus dem Δ^4 -Androstendion der ebenfalls möglichen Bildung von Östron weitgehend vorgezogen wird (Lipsett 1968). In der Leber und in der Prostata ist die Umwandlung nicht androgener Vorstufen in Testosteron möglich (Szendrői et al. 1965).

Der Wirkungsmechanismus des Testosteron ist noch nicht genau geklärt. Das Hormon wird im Kern und im Cytoplasma der Prostatazelle durch 5 α - und 3-Keto-Reduktasen gespalten. Diese Enzyme findet man vor allem in Geweben, die durch Androgene besonders beeinflußt werden (Prostata, Nebenhoden, Samenblasen, Penis, Präputialdrüsen, Scrotum, Niere) (Orestano et al. 1972, Walsh et al. 1971, Wilson et al. 1970). Durch den Umbau entstehen vor allem Dihydrotestosteron und Androstandion. Sie machen mehr als 50 Prozent der Derivate des Testosterons aus. Dihydrotestosteron ist genauso (Farnsworth et al. 1963) oder möglicherweise doppelt so wirksam (Walsh et al. 1971) wie die Ausgangssubstanz. Im Zellkern wird dieses Steroid an ein nukleäres Chromatin gebunden. Man vermutet, daß Komplexe aus Steroidhormonen und spezifischen Proteinen des Zellkerns für die Freilegung bestimmter Genomabschnitte verantwortlich sind. Dadurch wird eine Transskription möglich. Dieser Vorgang ist wahrscheinlich der erste Schritt einer intranukleären Reaktion auf das Androgen (Walsh et al. 1971). Welche Rolle cytoplasmatische Proteinkomplexe als spezifische Hormonrezeptoren für Androgene und Östrogene im Wirkungsmechanismus dieser Substanzen spielen, ist bislang nicht völlig bekannt. Vielleicht kommt ihnen die Aufgabe eines intrazellulären Carriersystems für die Hormone zu. Es erscheint den Fachleuten auf diesem Gebiet heute allerdings als wahrscheinlicher, daß Hormone in den hormonempfindlichen Zellen eine vermehrte Wanderung der "Rezeptoren" in den Zellkern bewirken. Deren Affinität gegenüber bestimmten Stellen des Kerns soll ebenfalls gesteigert werden (Banlieu et al. 1970, Clark 1970, Munck et al. 1970).

Das Testosteron und seine Abbauprodukte steigern die Synthese der m-RNA im Kern der Prostatazelle. Unter ihrem Einfluß sollen auch die dort gebildeten Nukleinsäuren vermehrt in das Ergastoplasma aufgenommen werden (Farnsworth et al. 1963, Kochakian et al. 1962). Experimente beweisen, daß Testosteron den Einbau der Aminosäuren in Proteine beschleunigt. Acetat wird ebenfalls schneller an Fettsäuren und Zitronensäure gebunden (Farnsworth et al. 1963).

V. DAS PROSTATAKARZINOM

1. Ätiologie

Alle Versuche, die Ätiologie des Prostatakarzinoms zu klären, blieben bisher erfolglos. Die Vielfalt der aufgestellten Theorien läßt die Schwierigkeit dieses Problems erahnen.

Im Rahmen dieser Arbeit können nur einige Meinungen dargestellt werden.

Schon lange wird vermutet, daß eine Störung der hormonellen Homöostase maligne Entartungen in hormonempfindlichem Gewebe begünstigt (Andersen 1959, Birke et al. 1954, McNeal 1965, 1969, Miller et al. 1954, Szendrői et al. 1965). Veränderungen des Hormongleichgewichts treten mit fortschreitendem Alter gehäuft auf (Bulbrock et al. 1959, Miller et al. 1954). Normalerweise werden vermehrt Östrogene gebildet, während die Androgenproduktion im Hoden abnimmt. Dieser Befund steht scheinbar im Widerspruch zu der Tatsache, daß die meisten Prostatakarzinome vom Einfluß männlicher Hormone abhängig sind (Miller et al. 1954, Senge et al. 1972). McNEAL (1971) glaubt, daß zumindest bei einem Teil der Karzinomträger das Gewebe der Prostata einer verlängerten Androgenstimulation ausgesetzt ist. Dadurch wird die Altersatrophie verzögert. Der (tubulo-szirrhöse) Tumor soll in Bereichen entstehen, in denen das Epithel noch aktiv ist (McNeal 1971). Die Mechanismen, die für die Aufrecht-

erhaltung der Androgenproduktion verantwortlich sind, konnten bislang nicht geklärt werden. Ob den Steroidhormonen in dieser Situation eine direkte karzinogene Wirkung zukommt, ist ebenfalls unbekannt (Staehler 1950, Szendrői et al. 1965). Wahrscheinlich spielen genetische Faktoren bei der Entstehung des Prostatakarzinoms eine wesentliche Rolle (Smith 1968). Dafür spricht das gehäufte Auftreten maligner Erkrankungen innerhalb einer Familie (Lynch et al. 1966). Möglicherweise entwickelt sich das Karzinom auf dem Boden einer gestörten zellulären Immunabwehr. Zu dieser Annahme führten Beobachtungen, die neuerdings nach kryochirurgischen Eingriffen an der Prostata gemacht wurden. Nach mehrfachem Vereisen des Primärtumors kann es zu Konsolidierungsvorgängen im Metastasenbereich des Knochens kommen (Klosterhalfen 1972, Robinson et al. 1971, Soanes et al. 1970). Es wird vermutet, daß durch Kälte unspezifisch geschädigtes Tumorgewebe bei seinem Übertritt in die Körpersäfte als Antigen wirksam wird. Dadurch könnte das humorale Immunsystem, das in seiner Funktion nicht beeinträchtigt ist, zur vermehrten Bildung von Antikörpern angeregt werden. Diese sollen an der Auflösung zuvor nicht beeinflusbarer Metastasen beteiligt sein (Soanes et al. 1970). Es sei außerdem erwähnt, daß - wie beim Mammakarzinom - auch im Gewebe des Prostatakarzinoms virusähnliche Partikel gefunden wurden (Tannenbaum et al. 1970).

2. Pathogenese des Prostatakarzinoms

a) Häufigkeit

Das Prostatakarzinom steht als Todesursache beim Mann in der Reihe der malignen Tumoren an dritter Stelle (Klosterhalfen 1972). Es ist aber nur bei ungefähr drei Prozent aller Krebstodesfälle ursächlich beteiligt. Die Angaben über die Häufigkeit des Prostatakarzinoms im Autopsiematerial weichen voneinander ab. So sollen jenseits des 50. Lebensjahres bei 8 bis

43 Prozent aller Männer karzinomatöse Veränderungen der Prostata feststellbar sein (Andersen 1959, Lundberg et al. 1970, Mischol 1969, Strahan 1963, Szendrői et al. 1965). Doch nur in ca. 0,5 Prozent dieser Fälle führt die Erkrankung zum Tode. Bei der Mehrzahl der Karzinomträger bleibt der Tumor klinisch latent (Kirchheim et al. 1966, Mischol 1969). Ob dieser Form der Gewebsveränderung gegenüber dem klinisch manifesten Karzinom eine Sonderstellung zukommt, ist unbekannt. Eine deutliche morphologische Unterscheidung der beiden Typen ist bislang nicht gelungen (Franks 1960). MOSTOFI berichtet allerdings, daß beim latenten Karzinom histologisch in der Regel ein schwächerer Malignitätsgrad beobachtet werden kann (Mostofi 1970, Schröder et al. 1971). Auch nach HANASH (1972), LUTZEYER (1970) und UTZ (1969) sind die meisten dieser latenten Tumoren gut differenziert (Hanash et al. 1972, Lutzeyer et al. 1970, Utz et al. 1969). Möglicherweise handelt es sich bei den verschiedenen Zustandsbildern des Karzinoms um nur zeitlich differente Stadien eines einheitlichen Krankheitsgeschehens (McNeal 1969). Diese Vorstellungen sind jedoch nicht allgemein anerkannt (Melicow 1966).

b) Altersabhängigkeit

Das Prostatakarzinom wird meist im höheren Lebensalter beobachtet (Byar et al. 1969, Hanash et al. 1972). 96 Prozent aller betroffenen Patienten sind älter als 50 Jahre. Während vor dem 40. Lebensjahr das Karzinom bislang nur extrem selten diagnostiziert wurde (Szendrői et al. 1965), muß beim 80-jährigen Mann in mehr als 50 Prozent der Fälle mit einer malignen Entartung der Vorsteherdrüse gerechnet werden (Hamperl 1968, Mischol 1969). Die ansteigende Lebenserwartung der Bevölkerung läßt eine Zunahme der Prostatakarzinomfälle erwarten (Reynolds et al. 1950).

c) Häufigster Ort der Entstehung

Das Karzinom entwickelt sich meist harnröhrenfern in der Peripherie der Prostata (Blennerhassett et al. 1966, Kirchheim et al. 1966, Lundberg et al. 1970, McNeal 1965, 1969, Palomo 1945, Schröder et al. 1971, Smith 1968, Strahan 1963). Die Acini in unmittelbarer Nähe der "echten" Kapsel scheinen primär am häufigsten befallen zu sein (Kirchheim et al. 1966, McNeal 1969, Schröder et al. 1971). Es ist nicht geklärt, ob diese äußersten Drüsenanteile besonders leicht maligne entarten. McNEAL's Untersuchungen (1969) zeigen, daß bei noch kleinen Tumoren die Mehrzahl der Karzinomnester in einer 3 - 4 mm breiten subkapsulären Schicht lokalisiert sind. Diese beinhaltet - wenn man einen Drüsenradius von 15 mm annimmt - etwa 50 Prozent des glandulären Gewebes der "echten" Prostata. Somit ist in einer relativ schmalen Zone ein bedeutender Anteil des "eigentlichen" Prostatagewebes enthalten. Eine Lokalisation des Karzinoms in der Peripherie wird außerdem durch die Tendenz der meisten Tumoren begünstigt, sich anfangs gegen die Kapsel auszudehnen. Diese Tatsachen führten McNEAL zu der Annahme, daß innerhalb der "echten" Prostata kein Gewebeanteil für eine maligne Entartung deutlich prädisponiert ist. Seiner Ansicht nach wird die häufigere Lokalisation des Tumors in subkapsulären Bezirken - auch bei Forderung einer annähernd gleichförmigen Anfälligkeit des Gewebes maligne zu entarten - durch die vorliegenden Verhältnisse ausreichend erklärt (McNeal 1969).

d) Makroskopischer Befund

Makroskopisch zeigt sich das Prostatakarcinom als eine meist weißliche bis gelbe Geschwulst unterschiedlicher Größe und Härte. Die wechselnde Zusammensetzung aus fibrösen und zellulären Elementen bestimmt die Konsistenz. Kleine und große Tumoren kommen uni- und multifokal vor (Blennerhassett et al. 1966,

Lundberg et al. 1970, McNeal 1965, Smith 1968, Szendrői et al. 1965).

e) Mikroskopischer Befund

Histologisch sind mehrere Karzinomtypen unterscheidbar. Am häufigsten (85%) wird das hellzellige Carcinoma adenomatosum (tubulare) gefunden (Palomo 1945, Rezek et al. 1951, Szendrői et al. 1965). Es zeichnet sich in der Regel durch langsames Wachstum und geringe Entdifferenzierung aus. Daneben werden solide (szirrhöse), medulläre und squamöse Formen beobachtet. Kolloide, gallertartige und mucinerzeugende Neoplasien der Vorsteherdrüse sind extrem seltene Befunde (Melicow 1966, Szendrői et al. 1965). Es sei außerdem erwähnt, daß ein papilläres Adeno-Karzinom der großen Gänge der Prostata von BELTER, wahrscheinlich erstmals, beschrieben wurde (Belter et al. 1970). Die einzelnen histologischen Erscheinungsbilder können auch nebeneinander innerhalb eines Tumors vorkommen (Blennerhassett et al. 1966, Degenhardt 1972, Palomo 1945).

Im Hinblick auf eine unterschiedliche Morphogenese müssen wenigstens zwei Karzinomtypen voneinander getrennt werden. Der tubulo-szirrhöse Tumor entsteht oft in Drüsengängen, die eine unvermindert jugendliche Struktur zeigen. Die normalerweise vorhandene Altersatrophie ist in diesen Abschnitten nicht erkennbar. Möglicherweise spielt eine verlängerte androgene Stimulation des Gewebes bei der Karzinogenese eine Rolle. Das alveolär-medulläre Karzinom scheint sich in weniger aktivem, involviertem Epithel zu entwickeln. Eine direkte Beziehung dieses Typs zu dem Prozeß der senilen Atrophie ist allerdings unsicher (McNeal 1965).

Die weiterführende Einteilung des Tumorbildes in verschiedene Differenzierungsgrade ermöglicht vielleicht eine bessere Beurteilung des Krankheitsgeschehens. Zwischen gut ausdifferenzierten und völlig undifferenzierten, anaplastischen Karzinomen

gibt es mehrere Übergangsformen. Gewöhnlich werden vier Hauptgruppen unterschieden. Die Einordnung des histologischen Bildes in einen bestimmten Differenzierungsgrad erfolgt nach Kriterien, die u.a. von MOSTOFI und SHELLEY beschrieben wurden (Mostofi 1952, 1970, Shelley et al. 1958). Auf ihre Arbeiten muß in diesem Zusammenhang verwiesen werden. Über mögliche Beziehungen zwischen der Graduierung des Tumors und der Klinik des Prostatakarzinoms wird später berichtet.

f) Hormonelle Situation des Prostatakarzinoms

Es ist bekannt, daß männliche Hormone das Wachstum und die Funktion der meisten Prostatakarzinome fördern. Experimentelle Arbeiten bestätigen diese klinischen Erfahrungen. So gelang es u.a. MASHINA (1945), DEMING und HONVANI (1948) Transplantate menschlichen Prostatakarzinomgewebes in die vordere Augenkammer von Meerschweinchen einzupflanzen. Durch die Verabreichung von Androgenen konnten sie das Tumorgewebe in den behandelten männlichen und weiblichen Tieren mehrere Zellgenerationen lang am Leben erhalten. Meerschweinchen, denen keine Hormone zugeführt worden waren, tolerierten das Transplantat nicht so lange. Der Prozeß der Abstoßung oder Zerstörung der Karzinomzellen zeigte sich besonders früh in den unbehandelten weiblichen Tieren (Mashina 1945, Deming et al. 1948, Senge et al. 1971). Ein Teil der verpflanzten Tumoren, die in männlichen Versuchstieren gewachsen waren, wurden nach einiger Zeit weniger hormonempfindlich und konnten dann auch in weiblichen Tieren existieren. Die Immunabwehr des Wirtsorganismus gegenüber dem Fremdgewebe machte jedoch die möglicherweise weiterführenden Langzeitstudien an Heterotransplantaten unmöglich. Erst die neueren Arbeiten von RICHTER und SENGE scheinen bessere Untersuchungsbedingungen zu ermöglichen. Durch Antilymphozytenserum kann die sich entwickelnde Immunreaktion neonataler Versuchstiere geschwächt werden. Unter Anwendung dieser Methode verpflanzten SENGE und RICHTER erfolgreich menschliches Pro-

stataadenomgewebe in den Oberschenkel neugeborener Ratten. Das Adenomgewebe zeigte bei der späteren Entnahme vielfach histologisch noch das Vollbild der Struktur und Funktion, die vor der Transplantation erkennbar gewesen waren (Senge et al. 1970, 1971, 1972).

Ähnliche Untersuchungen mit Karzinomgewebe könnten vielleicht weitere Aufschlüsse über die Pathogenese des Prostatakarzinoms ergeben.

Wiederholte Hormonbestimmungen deuten darauf hin, daß sich bei Karzinomträgern die Androgenplasmaspiegel von denjenigen gesunder gleichaltriger Männer nicht deutlich unterscheiden (Huggins 1947, O'Connor et al. 1959). Ob von einer ausgesprochenen Androgenabhängigkeit der Tumorzelle gesprochen werden kann, ist nicht geklärt (Miller et al. 1954). Auch im Prostatakarzinomgewebe wird Testosteron in Dihydrotestosteron anscheinend gleichermaßen qualitativ und quantitativ umgewandelt wie im Gewebe der normalen oder adenomatösen Prostata (Orestano et al. 1972).

ORESTANO und KNAPSTEIN glauben allerdings, daß die Dihydrotestosteronbildung in den Tumorzellen bei der Entdifferenzierung des Karzinoms abnimmt (Orestano et al. 1972). RÖHL (1959) konnte bei in vitro-Versuchen nur das Wachstum histologisch hochdifferenzierter Prostatakarzinome durch Androgene stimulieren (Jönsson 1963, Röhl 1959).

VI. KLINIK DES PROSTATAKARZINOMS

1. Symptome des Prostatakarzinoms

Das meist langsam wachsende Prostatakarzinom verursacht in der Regel erst in fortgeschrittenem Stadium Beschwerden. Wenn diese auftreten, hat der Tumor gewöhnlich schon die Kapsel der Vorsteherdrüse durchbrochen und das periprostatische Gewebe infiltriert und bzw. oder bereits in anderen Organen Metastasen ab-

gesiedelt (Szendrői et al. 1965).

Lokale und allgemeine Symptome sind vielfältig. Sie entstehen auch keineswegs in festgelegter Reihenfolge (Szendrői et al. 1965). Am häufigsten macht sich die lokale Ausdehnung des Karzinoms durch zunehmende Kraftlosigkeit des Harnstrahls, Pollakisurie, Dysurie, Nykturie und Restharn bemerkbar, also durch Symptome, die auch beim Prostataadenom zu finden sind (Bumpus 1926, Griesmann 1959, Palomo 1945, Szendrői et al. 1965). Seltener stellen sich völlige Harnretention und Inkontinenz ein (Szendrői et al. 1965). Auch durch Infiltration der Ureteren kann das Prostatakarzinom zur Oligurie führen. Komplikationen der tumorbedingten Harnstauung sind Urosepsis und Urämie (Szendrői et al. 1965). Greift das Prostatakarzinom auf die Organe des kleinen Beckens über, so führt dies mitunter zur spontanen Entstehung von manchmal unerträglichen Schmerzen im Becken und in den unteren Gliedmaßen. Zum Teil klagen die Patienten über Beschwerden im Bereich der Harnblase, der Harnröhre, des Penis, des Perineums und des Rumpfes. Vereinzelt kann es als Folge einer Mastdarmeinengung zur Verstopfung kommen (Cook et al. 1968, Palomo 1945, Szendrői et al. 1965). Oft verspüren die Patienten jedoch nur geringe Rückenschmerzen (Szendrői et al. 1965).

Metastasen des Prostatakarzinoms lösen abhängig von ihrer Lokalisation verschiedene Symptome aus. Während manchmal die von ihnen hervorgerufenen Beschwerden erster Hinweis auf einen krankhaften Prozeß sind, bleiben die Metastasen in anderen Fällen symptomlos (Szendrői et al. 1965). Knochenmetastasen können durch Umbau oder Zerstörung der Spongiosa eine Störung der Hämatopoese, Anämie und Myelophthase bewirken (Andersen 1959, Palomo 1945, Szendrői et al. 1965). Knochenschmerzen, die vom befallenen Knochen ausgehen, werden im Bereich der Lendenwirbelsäule leicht als "Lumbago" oder "Ischias" fehlgedeutet (Andersen 1959). In einzelnen Fällen sind sie so stark ausgeprägt, daß sie von den Patienten kaum toleriert werden und die Verabrei-

chung von Opiaten notwendig wird. Die Veränderung der Knochenstruktur begünstigt durch herabgesetzte Belastbarkeit des Knochens die Entstehung von Frakturen (Szendrői et al. 1965). Bei einem Befall der Lymphknoten des kleinen Beckens und der Inguinalgegend sind nachfolgend Ödeme in den unteren Extremitäten zu beobachten. Pulmonale Metastasen können bei entsprechender Ausdehnung die Lungenfunktion stören (Schmiedt 1958, Szendrői et al. 1965). Gelegentlich kommt es im Rahmen der Prostatakarzinom-Erkrankung durch Zunahme fibrinolytischer Fermente zu einer erhöhten Blutungsneigung. Vor allem im Urogenitalsystem sind dann spontane Blutungen beobachtbar (Marx et al. 1974, Szendrői et al. 1965). Häufig zeigen sich auch Allgemeinsymptome wie Appetitlosigkeit, Durstgefühl, Gewichtsabnahme, Kachexie, Fieber, erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit und schlechter Allgemeinzustand (Andersen 1959, Szendrői et al. 1965).

2. Bedeutung des Tastbefundes der Prostata

Die bevorzugte Entstehung des Prostatakarzinoms in harnröhrenfernen, posterolateralen Drüsenbezirken erlaubt in vielen Fällen die Diagnose des Tumors durch die rektale Beurteilung der Vorsteherdrüse. Da eine frühzeitige Erkennung der Krankheit das Ausmaß der therapeutischen Möglichkeiten vermehren kann, ist die regelmäßige rektale Untersuchung des älteren Mannes als "Krebsvorsorge" angestrebt worden. Mit dieser Methode können nach Ansicht verschiedener Autoren zwischen 50 und 90 Prozent aller Prostatakarzinome erkannt werden (Reynolds et al. 1950, Schröder et al. 1971).

Größe, Konsistenz, Beweglichkeit und Abgrenzbarkeit der Drüse gegenüber der Umgebung sind zu bewerten. In der normalerweise glatten Oberfläche der Prostata muß nach Infiltrationen gesucht werden. Harte Knoten, die oft im Niveau der Kapsel liegen (Smith 1968), lassen ein Karzinom vermuten. Differentialdiagnostisch ist aber auch an umschriebene Bezirke einer chronischen

Entzündung, an Tuberkulose, Fibrosen, Infarkte, Granulome oder Kalksteinchen zu denken (Melicow 1966). Durch infiltratives Wachstum kann der Tumor in das Gewebe der Umgebung wuchern; Abgrenzbarkeit und Beweglichkeit der Drüse werden dann vermindert. Die Konsistenz des befallenen Bezirkes ist meist vermehrt.

Häufig erfolgt die Ausdehnung auf den Blasenboden zu oder in das Gebiet der Bläschendrüsen. Die Rektumwand bleibt hingegen fast immer verschont (Smith 1968).

Kleine Tumoren sind häufig höher differenziert (McNeal 1969). Zunehmende Entdifferenzierung der Geschwulst und geschwächter Widerstand des Wirtsorganismus gegenüber dem malignen Prozeß werden als bestimmende Faktoren einer gesteigerten Größenzunahme vermutet (Blackard et al. 1971, Kirchheim 1971). Andererseits könnte aber auch das anwachsende Tumolvolumen eine größere Malignität bedingen (McNeal 1969). Möglicherweise versuchen die Karzinomzellen durch die Entdifferenzierung ihren Stoffwechsel der sich verändernden Energiezufuhr im Neoplasma anzupassen. Für diese Annahme spricht die typische Erhöhung des Lactatdehydrogenase-Isoenzyms V in der Drüse bei malignen Prozessen der Prostata. Dieses Enzym wird vor allem in Geweben mit anaerober Glykolyse gefunden. In der gesunden Vorstehdrüse ist es im Gegensatz zum LDH-Isoenzym I (aerobe Glykolyse) nur in geringen Mengen vorhanden. Je niederdifferenzierter der Tumor ist, desto mehr nimmt gewöhnlich die LDH V gegenüber der LDH I im Gewebe zu. Dies läßt vermuten, daß die anaerobe Glykolyse für den größer werdenden Tumor an Bedeutung gewinnt. Die Umstellung auf diese Art der Energiegewinnung ist vielleicht nur durch die Entdifferenzierung der Karzinomzellen möglich (Belitsky et al. 1970, Oliver et al. 1971). Die Erwartungen, durch Bewertung des sich im Serum zeigenden, veränderten Enzymmusters (LDH, Aldolase, Fibrinolytin, Phosphohexose-Isomerase) der Tumorzellen eine frühe Diagnose der Erkrankung stellen zu

können, blieben bisher unerfüllt (Lutzeyer et al. 1970).

3. Bedeutung der Serumphosphatasen beim Prostatakarzinom

Die Bestimmung der alkalischen und sauren Serumphosphatasen kann nicht immer zur Sicherung der Diagnose eines Prostatakarzinoms beitragen (Szendrői et al. 1965).

Die alkalische Phosphatase zeigt auch im Normbereich eine große Variationsbreite. Die Höhe ihres Serumspiegels läßt Rückschlüsse auf die Osteoblastentätigkeit im Knochen zu. Neben anderen Erkrankungen mit Knochenbeteiligung können auch osteoplastische Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms zu einem unspezifischen Anstieg der Blutwerte dieses Enzyms führen. Differentialdiagnostisch ist bei einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase außerdem an bestimmte Lebererkrankungen zu denken (Gutman et al. 1936). Innerhalb des Prostatagewebes sind geringe Mengen der Substanz nur im Cytoplasma des Übergangsepithels der großen Ausführungsgänge nachweisbar (Goetsch 1960).

Die Enzymaktivität kann unter anderem in KING-ARMSTRONG-Einheiten (normal: 5 - 13 K.A.E.), BODANSKY-Einheiten (normal: 2 - 4,5 E.) oder GUTMAN-Einheiten (normal: 3 - 10 E.) angegeben werden (Smith 1968). Seit einigen Jahren ist ihre Bewertung mit Milli-Einheiten pro Milliliter üblich. Dabei entspricht eine Einheit (U = Unit) der Enzymmenge, die 1 μ Mol Substrat (p-Nitrophenylphosphat) in einer Minute umsetzt. Für den Erwachsenen liegen die normalen Serumwerte zwischen 20 und 48 mU/ml (Geigy: Wissenschaftliche Tabellen, Testfibel Boehringer Mannheim).

Aufgrund der Computeruntersuchungen glauben COOK und WATSON (1968), daß ein vor der Therapie erhöhter Wert der alkalischen Phosphatase auf eine Verminderung der Lebenserwartung des Patienten hinweist (Cook et al. 1968).

Das Gewebe des Prostatakarzinoms enthält wie die normale Drüse

des geschlechtsreifen Mannes große Mengen saurer Phosphatasen (Aleya 1945, Chua et al. 1970, Mischol 1969, Schröder et al. 1971). Beim Gesunden werden diese Stoffe exkretorisch in das Prostatasekret abgegeben (Goetsch 1960, Hudson et al. 1950). Bricht ein sich ausbreitender Tumor der Vorsteherdrüse in das Gefäß- oder Lymphbahnsystem ein, so können die Enzyme aus dem Gewebe in das Blut übertreten (Chua et al. 1970, Gutman et al. 1938). Diese prostataspezifische, mit L(+)Tartrat hemmbaren Phosphatasen findet man nach POPÉLIER häufig erhöht beim lokalisierten und beim anaplastischen Prostatakarzinom, bei einer Behandlung mit Östrogenen und Cortison oder im Verlauf einer Strahlentherapie (Popélier 1972). Sie sind Bestandteil der gesamtsauren Phosphatasen, einer Gruppe von hydrolisierenden Fermenten, die in fast allen Geweben des menschlichen Körpers vorkommen. Neben den durch Tartrat hemmbaren Enzymen unterscheidet man vier weitere wichtige Fraktionen: in den Thrombozyten und den Erythrozyten sind - wie auch im Knochen - größere Mengen saurer Phosphatasen feststellbar. Bei Morbus GAUCHER werden - wahrscheinlich von der Milz - pathologische Phosphatasen gebildet. Das zeigt, daß für eine Erhöhung dieser Stoffe im Blut neben dem Prostatakarzinom andere Erkrankungen verantwortlich sein können. In den Knochen metastasierende Neoplasmen, Knochenerkrankungen, Morbus GAUCHER, Krankheiten mit akutem Thrombozytenzerfall und wahrscheinlich Infektionen des Urogenitaltraktes müssen wie auch Infarkte der Prostata oder Manipulationen an der Vorsteherdrüse in den letzten 24 Stunden vor der Blutentnahme differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden (Lutzeyer et al. 1970, Mischol 1969, Silber et al. 1970). Ist dies möglich, sind dennoch höchstens 75 bis 80 Prozent nur der fortgeschrittenen Prostatakarzinome anhand erhöhter gesamtsaurer Phosphatasen erkennbar (Burchardt et al. 1971, Graber et al. 1971, Muhsen 1954, Smith 1968)! Selbst bei ausgedehnter Metastasierung können normale Werte gefunden werden (Aleya 1945,

Goetsch 1960, Kurtz et al. 1960, Lutzeyer et al. 1970, Palomo 1945). BREITWIESER beobachtete bei nur 30 bis 40 Prozent aller histologisch gesicherten Fälle eine vermehrte Enzymaktivität (Breitwieser et al. 1971). Da auch nach LUTZEYER (1970) nur bei 70 Prozent der Kranken mit und 20 Prozent der Kranken ohne Metastasen die saure Serumphosphatase bzw. prostataspezifische Phosphatase erhöht ist, haben sie als Suchtest keine Bedeutung. Häufig schwanken die Serumwerte bei wiederholter Untersuchung stark (Fergusson et al. 1953). Dies und die Anfälligkeit der labortechnischen Bestimmung schränken den diagnostischen Wert der Phosphatasenbewertung weiter ein. Gewisse Bedeutung hat die Bewertung der Enzymspiegel bei der Therapiekontrolle erlangt (Graber et al. 1971). So wird ein Absinken der gesamtsauren und prostataspezifischen Phosphatasen nach der Orchiektomie, der Verabreichung von Östrogenen und Hypophysektomie als klinisch günstiges Zeichen einer Tumorzellreaktion interpretiert (Aleya 1945, Birke et al. 1954, Lutzeyer et al. 1970, Wattenberg et al. 1945). Häufig ist gleichzeitig eine vorübergehende Zunahme der alkalischen Phosphatase zu beobachten. Sie spricht wahrscheinlich für eine vermehrte Osteoblastentätigkeit im Bereich von Knochenmetastasen. Während einer länger dauernden Behandlung kann dann diese alkalische Phosphatase bis in den Normbereich abfallen (Graber et al. 1971, Murphy et al. 1971). Bei therapieresistenten Tumoren werden die Veränderungen der Enzymspiegel vermißt. Die Zunahme der sauren Phosphatasen im Serum des mit Östrogen behandelten Patienten kann das Zeichen einer sich entwickelnden Hormonunempfindlichkeit der Karzinomzellen sein. Die Lebenserwartung ist in diesen Fällen dann oft deutlich reduziert (Breitwieser et al. 1971). Testosteron oder hohe Dosen Cortison können ebenfalls zur Steigerung des Enzymwertes führen (Brendler et al. 1950, Gutman et al. 1938, Muhsen 1954, Valk et al. 1954). Der Normbereich der gesamtsauren Serumphosphatasen wird mit

1 bis 5 KING-ARMSTRONG-Einheiten oder 0,5 bis 2 BODANSKY- bzw. GUTMAN-Einheiten angegeben (Smith 1968). Bei der neueren Bestimmungsmethode ist die obere Normgrenze mit 11 mU/ml festgelegt. Für die prostataspezifische Phosphatase gelten Werte bis zu 4 mU/ml als noch physiologisch (Geigy: Wissenschaftliche Tabellen 1968, Testfibel - Boehringer-Mannheim 1970).

4. Metastasierung beim Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom kann nicht nur in die Umgebung der Vorsteherdrüse einwuchern. Auch die hämatogene und lymphogene Metastasierung in andere Organe wird beobachtet (Hazra et al. 1972, Palomo 1945, Szendrői et al. 1965). Dabei zeigen sich histologisch in der Prostata im Vergleich zum ausschließlich lokalisierten Prozeß oft die Zeichen größerer Malignität (McNeal 1969). Bereits bei sehr kleinen Primärtumoren findet man gelegentlich ausgedehnte Tochtergeschwülste. In der Mehrzahl der Fälle setzen jedoch erst größere Karzinome - nach Durchdringen der Prostatakapsel - Metastasen (McNeal 1969). Skelett und Lymphsystem werden besonders häufig befallen (Bumpus 1926). Die hämatogene Absiedelung der Tumoremboli im Knochen führt meist zu osteoplastischen Veränderungen der Knochenstruktur; osteolytische Prozesse kommen nicht so oft vor (Andersen 1959, Bumpus 1926, Gutman et al. 1936, Rezek et al. 1951, Szendrői et al. 1965). In der Reihe der Organe, die Sitz der selteneren Weichteilmetastasen sind, stehen die Leber und die Lunge an der Spitze (Klosterhalfen 1969, Szendrői et al. 1965). Sind nur in der Lunge Metastasen feststellbar, so zeigt die Vorsteherdrüse viel eher eine normale oder nur gering vermehrte Größe als in Gegenwart von Knochenmetastasen. Auch scheinen die Patienten mit einem Lungenherd durchschnittlich älter zu sein als diejenigen mit einem Befall des Knochens (Cook et al. 1968). Wird die Diagnose einer Lungenmetastase röntgenologisch gestellt, so muß aber mit einem fortgeschrittenen, prognostisch ungünstigen Krankheitsstadium ge-

rechnet werden. Die meist erst sehr spät erkennbaren pulmonalen Veränderungen führen nämlich in der Regel zu einer starken Beeinträchtigung der Lungenfunktion (Szendrői et al. 1965). Das Ausmaß und die Verteilung der Metastasen in den einzelnen Organen können das klinische Bild der Erkrankung bestimmen. Karzinomatöse Veränderungen von Lunge, Leber, Niere, Nebenniere, Milz und Peritoneum machen zusammen ungefähr 90 Prozent der Weichteilmetastasen des Prostatakarzinoms aus. Gehirn, Rückenmark, Pankreas, Magen-Darmtrakt, Herz, Brust, Haut, Testes, Epididymis und Penis sind ohne eine gleichzeitige Beteiligung des Knochens nur extrem selten betroffen (Andersen 1959, Hazra et al. 1972, Szendrői et al. 1965). Die Diagnose der Tochtergeschwülste ist schwierig und nicht immer möglich. Durch die Kombination der Serumphosphatasenbestimmung, der Röntgendiagnostik, der Szintigraphie und der möglichst gezielten Knochenbiopsie darf aber mit einem Nachweis von fast 90 Prozent aller vorhandenen Knochenmetastasen gerechnet werden. Allerdings wird in etwa 10 Prozent der untersuchten Fälle auch ein falsch positiver Befund erhoben (Graber et al. 1971, Lutzeyer et al. 1970). Der häufige Befall des Lymphsystems (bei 44 bis 65 Prozent der Autopsiefälle) äußert sich oft erst sehr spät durch die Veränderung der Lymphknoten im Hals- und Supraklavikulargebiet. Die Beteiligung dieser Lymphdrüsengruppe macht den weit fortgeschrittenen Krankheitsprozeß wahrscheinlich. Es erwies sich als nicht möglich, anhand der Biopsie dieser Lymphknoten die Frühdiagnose eines metastasierenden Prostatakarzinoms zu stellen (Arduino 1970, Bumpus 1926).

5. Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms

Das klinisch erkennbare Ausmaß eines Prostatakarzinoms kann durch die Zuordnung zu einem von üblicherweise vier definierten Tumorstadien beschrieben werden (Degenhardt 1972, Flocks 1963, Schmiedt 1972). Auf diese allgemein verwendete Einteilung wird auch bei der eigenen Untersuchung Bezug genommen!

- Stadium A: Isolierter bis kirschkerngroßer Knoten, der vollständig auf die Prostata beschränkt ist und die Prostataoberfläche nicht überragt; keine Metastasen in Lymphknoten und Knochen.
- Stadium B: Befall eines oder beider Lappen; das Karzinom ist aber auf die Prostata beschränkt; keine Metastasen in Lymphknoten oder Knochen.
- Stadium C: Das Karzinom hat die Kapsel überschritten; keine Metastasen in Lymphknoten oder Knochen.
- Stadium D: Das Karzinom hat die Kapsel überschritten; Metastasen in Lymphknoten oder Knochen.

MOSTOFI berücksichtigt bei seiner Bewertung des klinischen Bildes außerdem das Verhalten der sauren Serumphosphatasen und unterscheidet deshalb sechs Stadien (Mostofi 1970, Schröder et al. 1971). Andere Autoren behalten das Stadium A nur Mikrokarzinomen oder sogenannten latenten Prostatakarzinomen vor, die zufällig in operativ entferntem Adenomgewebe entdeckt wurden (Lutzeyer et al. 1970). Über mögliche prognostische Aussagen, die aus dem jeweiligen Krankheitsstadium ableitbar sind, wurde bislang nur wenig berichtet. Die Lebenserwartung der Patienten scheint vom Stadium A zum Stadium D hin kontinuierlich abzunehmen (Hanash et al. 1972, Silber et al. 1971). Nach SILBER (1971) kann bei jüngeren Patienten mit einem auf die Vorsteherdrüse beschränkten Karzinom durch die radikale Prostatektomie eine größere Überlebensrate erreicht werden als durch die Behandlung mit der Orchiektomie und Stilböstrol. Hat das Prostatakarzinom die Kapsel überschritten und zusätzlich Metastasen in Lymphknoten und Knochen abgesiedelt, so kommt es meist zu einer vom Alter des Patienten wahrscheinlich unabhängigen Reduzierung der Lebenser-

wartung (Silber et al. 1971).

6. Therapie des Prostatakarzinoms (unter besonderer Berücksichtigung der antiandrogenen Behandlung)

Die totale Prostatektomie stellt gegenwärtig die einzige Methode dar, durch die ein Prostatakarzinom völlig heilbar ist. Diese Operation kann nur bei dem Tumor von Nutzen sein, der ausschließlich innerhalb der natürlichen Grenzen der Vorsteherdrüse wächst. Das Ziel der "Krebsvorsorgeuntersuchung" des Mannes besteht deshalb darin, möglichst viele Krankheitsfälle bereits in diesem Stadium zu erkennen und der erfolgreichen Therapie zugänglich zu machen (Frick et al. 1971, Lutzeyer et al. 1970). Bei radikaler Prostatektomie beträgt die Fünfjahres-Überlebenszeit im Stadium B 70 Prozent, während die Überlebenszeit nach 10 und 15 Jahren nahe der durchschnittlichen Lebenserwartung liegt (Nagel et al. 1971).

Für weiter fortgeschrittene Karzinome werden andere Formen der Behandlung notwendig. Palliative Maßnahmen, die Auswirkungen des Tumorwachstums beseitigen oder zumindest bessern sollen, sind häufig unumgänglich. Aber vor allem die Karzinomzelle selbst muß in ihrer Funktion gestört werden. Dies versucht man einerseits durch die gewebserstörende Wirkung der Röntgenbestrahlung zu erreichen (Bumpus 1926, Grout et al. 1971, Kahle et al. 1945). Jede andere Therapie will letztlich die von den Androgenen abhängige Stimulation des Karzinomwachstums einschränken. Die Funktion der Organe, die an der Synthese der männlichen Hormone beteiligt sind, muß gehemmt werden. Dies gelingt - bislang leider nur unspezifisch - durch die operative Entfernung der entsprechenden Gewebe oder ihre medikamentöse Hemmung. Durch die Orchiektomie werden die LEYDIG-Zellen, die Hauptbildungsstätte des Testosteron, weitgehend entfernt. Lediglich die LEYDIG-Zellen im Bereich des

Nebenhodens und des Samenstranges bleiben bei diesem Eingriff erhalten. Über das Ausmaß ihrer Androgenproduktion ist noch nichts bekannt (Klosterhalfen 1972). Fällt die Hormonbildung im Hoden aus, so steigert die hyperplasierende Nebennierenrinde vikariierend ihre Androgenproduktion. Die Wirkung der gegen-geschlechtlichen Therapie wird dadurch wieder eingeschränkt. Mit der Verabreichung von Nebennierenrindenhormonen oder der selten durchgeführten Entfernung der Nebenniere ist aber auch die Testosteronbildung dieses Organs meist unterdrückbar (Klosterhalfen 1972, Murphy et al. 1971). Die Hypophysektomie kann heute theoretisch die Adrenalektomie ersetzen. Die Hemmung der Hypophysenfunktion erlaubt die Ausschaltung des gesamten funktionstüchtigen, also auch des ektopischen Nebennierenrindengewebes. Die Behandlung einer als Folge der Hypophysektomie entstandenen Hypothyreose und einer Nebennierenrindeninsuffizienz bleibt allerdings bis zum Lebensende des Patienten nötig. MURPHY konnte übrigens bei seinen Untersuchungen hypophys-ektomierter Prostatakarzinomträger keine Beziehung zwischen dem histologisch bestimmten Differenzierungsgrad des Primärtumors und der klinischen Reaktion des Patienten oder der Androgenausscheidung im Urin feststellen (Murphy et al. 1971).

Im Bereich der medikamentösen Therapie sind gegenwärtig antian-drogen-wirksame Substanzen wie Cyproteron und Cyproteron-acetat in der Erprobung. Sie sollen direkt im Kern der Prostata-epithelzelle die Bildung des Dihydrotestosteron-Protein-Chromatinkomplexes verhindern und damit die Wirkung des Testosteron hemmen (Schooness et al. 1971, Walsh et al. 1971). Auch die das Wachstum der Prostata induzierenden Einflüsse von Androstendion, Dihydroepiandrosteron, ACTH und Prolactin werden unterdrückt (Walsh et al. 1971). Im Gegensatz zum Cyproteron scheint Cyproteronacetat aufgrund seiner progestionalen Eigenschaften außerdem die Gonadotropinausschüttung der Hypophyse zu beeinflussen (Walsh et al. 1971). Während Cyproteronacetat

den Plasmaspiegel des luteinisierenden Hormons "LH" kaum verändert, kommt es durch diese Substanz zwischen der zweiten und vierten Woche nach Therapiebeginn zu einer deutlichen Abnahme des follikelstimulierenden Hormons "FSH" im Plasma (Schooness et al. 1971). Der Plasmatestosteronspiegel sinkt ebenfalls bis auf ein Drittel des Ausgangswertes ab, die Abnahme der sauren Prostataphosphatase und die elektronenmikroskopisch erkennbar gesteigerte Aktivität glatter Muskelzellen in der Vorsteherdrüse zeigen den Einfluß auf das Prostatagewebe (Geller et al. 1968). Nebenwirkungen der Behandlung sind nicht bekannt (Geller et al. 1968, Klosterhalfen 1972).

Die Östrogene sind seit 30 Jahren das wichtigste Mittel in der Therapie des Prostatakarzinoms (Klosterhalfen 1972). Sie vermindern die Testosteronbildung der LEYDIG-Zellen (Promislow et al. 1970). Allerdings kann selbst jahrelange Applikation weiblicher Hormone nicht die Fähigkeit der letzteren beseitigen, nach Absetzen der Therapie wieder Testosteron zu synthetisieren (Klosterhalfen 1962). Der durch Östrogene erniedrigte Plasmatestosteronspiegel (Geller et al. 1967) und die gesteigerte Testosteroneiweißbindung (Promislow et al. 1970) führen zu einer Störung androgenabhängiger Zellfunktionen. So wird unter ausreichender Dosierung die Spermiogenese meist völlig eingestellt. Der Hoden atrophiert (Wattenberg et al. 1945). Prostatakarzinomzellen, die noch weitgehend über die Eigenschaften normaler Prostatazellen verfügen, können wie diese durch den Androgenmangel beeinflusst werden. Eine allgemeine Senkung des Zellmetabolismus wird vermutet (Goetsch 1960).

Etwa 80 Prozent der Tumoren zeigen bei Beginn der Behandlung eine Reaktion auf die Östrogene. Die restlichen 18 bis 25 Prozent der Karzinome sind therapieresistent (Aleya 1945, Blennerhassett et al. 1966, Klosterhalfen 1972). Klinisch äußert sich die erfolgreiche Medikation in einer manchmal sehr beeindruck-

kenden symptomatischen Besserung. Metastasenschmerzen können zurückgehen oder ganz verschwinden. Vermehrter Appetit und Gewichtszunahme sind häufig zu beobachten. Oft kommt es zu einer Abnahme des Harndrangs und des Restharns. Die Konsistenz der Vorsteherdrüse soll sich nicht selten bereits in den ersten drei Monaten der Therapie normalisieren (Brendler et al. 1950, Smith 1968, Staehler 1950, Stirling 1945). Auch die Metastasen werden durch Östrogen beeinflusst. Die Abnahme der Ausdehnung von Tochtergeschwülsten bis zur röntgenologisch diagnostizierten vollständigen Remission ist gelegentlich feststellbar (Andersen 1959, Schmiedt 1958). Nicht immer aber reagieren alle befallenen Bezirke gleichermaßen günstig (Fergusson 1958, Franks 1960). Weichteilmetastasen sind gewöhnlich weniger hormonempfindlich (Jönsson 1963).

Histologisch erkennt man ebenfalls östrogenabhängige Veränderungen. Wahrscheinlich im Bereich der Karzinomzellen führen weibliche Hormone zu einer Verdichtung, Hyperchromasie und Pyknose der Kerne. Nukleoli sind oft nicht mehr sichtbar; Mitosen fehlen zunehmend. Der Umfang der Zellkerne nimmt ab. Während Vakuolenbildung im Kern selten gefunden wird, ist diese im Cytoplasma hormonsensibler Zellen meist zu sehen. Dabei kommt es zum Auftreten an der Zellbasis liegender Vakuolen, die Glykogen, Mucin oder Wasser enthalten können. Histologisch und vor allem cytologisch wird das Ausmaß des therapeutischen Hormoneffektes aus dem Verhältnis zwischen unbeeinflussten Karzinomzellen, regressiv veränderten Karzinomzellen, hydropisch degenerierten, zum Teil glykogenspeichernden Zellen und metaplastisch veränderten, normalen Prostataepithelzellen bestimmt. Durch Zusammenfließen der Vakuolen entstehen große, ballonartige Zellen, in denen die Kerne an den Rand der Zelle gedrängt werden. Das Cytoplasma wird zunehmend klar. Die geschwollenen Zellen zerreißen später unter Auflösung der deutlichen Epithel-Stroma-Grenze. Das vermehrte Stroma zeigt sich

dann blaß färbbar und vakuolisiert. Neben der Vermehrung glatter Muskulatur und fibrösen Gewebes kommt es zu einer Anhäufung von Lymphozyten und Makrophagen und der Ablagerung von braunem Pigment. Das Tumorbild verliert mitunter die adenomatösen Charakteristika und nimmt eine eher szirrhöse Form an (Bainborough 1952, Faul et al. 1971 -b-, 1972, Fergusson 1946, Franks 1960, Hohbach et al. 1972, Kahle et al. 1945, Muh- sen 1945, Wattenberg et al. 1945). Bei fast allen hormonbe- handelten Prostatakarzinomen findet man aber auch Tumorzellen, die - wahrscheinlich von Östrogenen nicht beeinflußt - keine Veränderung ihres natürlichen Aussehens zeigen (Franks 1960).

Nach einer Bestrahlung können histologisch ähnliche Bilder beobachtet werden (Hohbach et al. 1972).

Aber nicht nur die Tumorzellen werden von dem künstlich er- höhten Östrogenspiegel betroffen. Bereits nach 10 Tagen for- cierter Hormontherapie kann vor allem das Epithel der pro- statischen Harnröhre und das der großen Prostatagänge sein Aussehen im Sinne der sogenannten squamösen Metaplasie ändern. Nach einer dreimonatigen Östrogenbehandlung ist diese Er- scheinung auch in vielen normalen und hyperplastischen Pro- stata-Acini auffindbar (Kirchheim et al. 1966).

Der eigentliche Wirkungsmechanismus der Östrogene ist noch nicht geklärt. Neben der sicher vorhandenen Herabsetzung der hypophysären Gonadotropinausschüttung, die eine Verminderung des Androgenspiegels im Blut bewirkt, wird auch ein direkter lokaler Effekt der weiblichen Hormone auf die Prostatazelle diskutiert. So glaubten DRUCKERY und andere, zumindest für das Stilböstroldiphosphat (z.B. Honvan) eine cytostatische Wirkung im Bereich des Prostata tumors nachweisen zu können. Ihrer Meinung nach wird in Geweben mit hoher Phosphataseak- tivität aus dem Stilböstrolphosphat durch Dephosphorylierung das eigentlich wirksame Stilböstrol freigesetzt und ange- reichert. Für diese Substanz konnten sie eine antimitotische

Wirkung auf die Zellen des Seeigeleies nachweisen (Druckery et al. 1960). Ähnlich soll eine cytostatische und sogar cytotoxische Beeinflussung der Prostatakarzinomzelle durch Stilb-östrol erreichbar sein. Andere Autoren lehnen diese Vorstellungen jedoch ab. So fanden FERGUSSON und PROMISLOW, daß radioaktiv markiertes Stilböstroldiphosphat in der Prostata nicht vorzugsweise angereichert wird (Promislow et al. 1970).

HOHLWEG erzielte bei Versuchen an Ratten vergleichbare Ergebnisse. Er hält auch die Untersuchungsergebnisse der Seeigelei-Versuche für nicht aussagekräftig. AGRELL (1955) hatte nämlich nachgewiesen, daß sogar Östradiol, das normalerweise sicher keine cytostatische Wirkung besitzt, am Seeigelei die Zellteilung hundertfach stärker als das Cytostatikum Colchicin hemmt (Dörner et al. 1960, Hohlweg et al. 1959, 1960). Eine lokale antimitotische Wirkung der Östrogene ist auch heute fraglich (Klosterhalfen 1972). Direkte Wirkungen der weiblichen Hormone auf die Prostatazelle sind jedoch bekannt. Unter ihrem Einfluß werden z.B. Glykoproteine in der Basalmembran der Prostata-Acini unlöslich. Dies könnte einen vermehrten Widerstand des Gewebes gegenüber dem Karzinom bewirken, das dazu tendiert, vorzugsweise in weniger widerstandsfähige Gewebsbezirke einzuwachsen (McNeal 1969). Auch der Enzymstoffwechsel der Karzinomzelle scheint durch Östrogene beeinflusbar zu sein. So vermindern weibliche Hormone im Prostataepithel neben der Aktivität der sauren Phosphatase auch z.B. die der Laktatdehydrogenasen. Die LDH-Isoenzyme der malignen Zelle reagieren empfindlicher als die der normalen Prostatazelle. Vor allem die LDH V (anaerobe Glykolyse!), die - wie bereits erwähnt - im Tumorgewebe vermehrt gefunden wird, ist durch Östrogene hemmbar. Dies wertet BELITSKY als Hinweis darauf, daß Östrogene vielleicht die Fähigkeit der Karzinomzelle einschränken, aus der anaeroben Glykolyse die für die Aktivität der Zelle nötige Energie zu gewinnen. Gelingt es der Tumor-

zelle nicht, unter der Hormontherapie neue, energieproduzierende Stoffwechselwege zu erschließen, ist sie in ihrer Funktion gestört oder sogar zum Untergang verurteilt (Belitsky et al. 1970). Neueste Arbeiten auf dem Gebiet der Hormonrezeptor-Forschung zeigen, daß bei in vitro-Versuchen ein 10^3 -facher Überschuß von Östradiol die Bindung von Dihydrotestosteron an seinen spezifischen Rezeptor vollständig verhindert. Der gleiche Überschuß an Dihydrotestosteron hemmt die Bindung von Östradiol an den Östradiolrezeptor nur zu 42 Prozent (Jungblut et al. 1971). Diese Befunde deuten darauf hin, daß Östrogene wahrscheinlich auch auf zellulärer Ebene androgen-abhängige Leistungen der Prostatazelle durch Behinderung der Testosteron-Rezeptor-Bindung beeinträchtigen. Gleiche oder ähnliche Verhältnisse dürfen für die Karzinomzelle angenommen werden. Im Gegensatz zum Testosteron scheinen Östrogene in der Zelle ohne weitere Metabolisierung wirksam zu werden (Walsh et al. 1971).

Auf den Organismus wirken kleine Dosen Östrogen in der Regel anabol. Größere Mengen erzeugen eher katabole Effekte (Konturri et al. 1971). Wichtig erscheint auch ROBINSON's Hinweis, daß Östrogene die Immunabwehr des Organismus durch eine Stimulation des reticuloendothelialen Systems fördern können (Robinson et al. 1971).

Bei der Verabreichung weiblicher Hormone muß auch mit Störungen gerechnet werden. Die Beeinflussung des Mineralhaushaltes kann Ödeme zur Folge haben (Klosterhalfen 1972, Staehler 1950, Wattenberg et al. 1945). Zeichen, die auch bei Vitamin B₆-Mangel auftreten, wurden ebenfalls beobachtet. Die Herabsetzung des Tryptophanmetabolismus und die Abnahme der Erythrozyten-GOT-Aktivität sind erkennbare Hinweise auf diese Beeinträchtigung (Wolf et al. 1970, 1971). Entscheidend greift ein erhöhter Östrogenblutspiegel in den Regelmechanismus der Hypophyse ein. Die Ausschüttung des gonadotropen Hormones FSH wird ge-

hemmt, während die Bildung des LH und des Prolaktins gefördert wird. Das Prolaktin soll seinerseits die verbliebene Androgenwirkung potenzieren können (Klosterhalfen 1972, Valk et al. 1954). Direkte Einflüsse der Östrogentherapie auf die Nebennierenrinde werden ebenfalls diskutiert. Eine Atrophie oder histologische Veränderungen der Zona reticularis sind allerdings nicht erkennbar (O'Connor et al. 1959). Auch die Ausscheidung der Gesamt-17-Ketosteroide im Urin ändert sich kaum (Birke et al. 1954). Die Serumfette reagieren unterschiedlich. Während der intravenösen Östrogenverabreichung sinkt das Serumcholesterin meist sofort ab. Bei oraler Hormonbehandlung steigt es vorübergehend an, um dann wieder in den Normbereich abzufallen. Die Triglyceridwerte werden andererseits im Verlauf der Therapie zunehmend erhöht gefunden (Kontturri et al. 1971).

Übelkeit, Erbrechen, Ikterus, Myelofibrose, Osteosklerose und endostale Veränderungen sind als Nebenwirkungen einer Östrogentherapie nur selten beobachtbar (Kontturri et al. 1971, Rezek et al. 1951). Fast regelmäßig bildet sich jedoch eine Gynäkomastie aus. Um diese zu vermeiden, wird deshalb vor Beginn der Hormontherapie normalerweise eine Röntgenbestrahlung der Brustdrüsen durchgeführt (Malis et al. 1969). Der Verlust von Libido und Potenz und vermehrter Fettansatz sind fast immer weitere Konsequenzen der Behandlung (Klosterhalfen 1958). Die Diskussion über eine deutliche Steigerung der Thrombose- neigung und eine Auslösung kardiovaskulärer Zwischenfälle durch Östrogene hat in den letzten Jahren vor allem durch die Studien von MELLINGER und seinen Mitarbeitern zunehmend an Bedeutung gewonnen. Mit weiblichen Hormonen behandelte Patienten sollen öfter an einem Herztod sterben als unbehandelte Prostatakarzinomträger (Hanash et al. 1972, Kontturri et al. 1971, Mellinger et al. 1967, Staehler 1950). Die Methoden der Untersuchungen, die zu diesen Ergebnissen führten, sind jedoch

nicht allgemein voll anerkannt (Frick et al. 1971). Nichtsdestoweniger hat es sich als günstig erwiesen, auf Dauer kleinere Hormondosen anzuwenden. Sofern die tägliche Einnahme von 1 mg Östrogen nicht überschritten wird, ist nach LUTZEYER kaum mit kardialen Komplikationen zu rechnen (Frick et al. 1971, Lutzeyer 1970). Eine erfolgreiche hormonelle Therapie des Prostatakarzinoms scheint durchschnittlich nur während der ersten zwei bis vier Jahre möglich zu sein. Nach diesem Zeitpunkt soll sich eine, von der Dosis anscheinend unabhängige, verminderte Wirksamkeit der Östrogene einstellen (Cook 1968, Lutzeyer et al. 1970). Worauf diese zunehmende Hormonunempfindlichkeit vieler Karzinome letztlich beruht, ist nicht bekannt. Man weiß nicht, ob geschrumpfte Karzinomzellen erneut aktiv werden können. Zumindest glykogenspeichernde Zellen zeigen keine Proliferationsfähigkeit mehr (Faul et al. 1972). Möglicherweise vermehren sich auf Dauer nur bereits primär hormonresistente Tumorzellen ungehindert, während östrogenempfindliche Zellen allmählich verschwinden. Durch diese Selektion oder durch andere Mechanismen könnte sich eine zunehmende Entdifferenzierung des Tumors und gleichzeitig die gesteigerte Hormonresistenz entwickeln. Auch die Hypophyse scheint während der Östrogenbehandlung gegenüber der Hemmwirkung der weiblichen Hormone zunehmend unempfindlicher zu werden. Eine erneute Gonadotropinausschüttung führt vielleicht wieder zu einer vermehrten Androgensynthese. Dadurch könnte das Prostatakarzinomwachstum stärker stimuliert werden (Franks 1960, Szendrői et al. 1965).

In manchen Fällen ist die nachlassende hormonelle Beeinflussbarkeit des Karzinoms durch eine Änderung der Hormondosierung oder die Anwendung anderer Östrogensubstanzen zumindest für eine gewisse Zeit zu kompensieren (Fish et al. 1954, Martz 1962)

C. Spezieller Teil : CYTOLOGIE DER PROSTATA

I. GESCHICHTLICHER ÜBERBLICK

Die rektale Untersuchung der Vorsteherdrüse erlaubt lediglich die Verdachtsdiagnose eines Prostatakarzinoms zu stellen. Zur Sicherung der Diagnose sind weitere Maßnahmen erforderlich (Alken 1970). Neben der histologischen Bewertung des Prostatagewebes gestattet auch die cytologische Beurteilung von Prostatazellen im Falle einer malignen Entartung die Erkennung und Graduierung des Tumors. Das Ausmaß des Behandlungserfolges ist ebenfalls abschätzbar (Espoti 1966, 1967, Faul et al. 1971). Gegenüber der Gewinnung histologisch verwertbaren Gewebes aus der Prostata durch Stanzbiopsie sind Einzelzellen aus der Vorsteherdrüse mittels der transrektalen Feinnadelbiopsie bedeutend leichter verfügbar.

Schon zu Beginn der dreißiger Jahre versuchte deshalb MULHOLLAND aus dem Aussehen einzelner Prostatazellen auf den Zustand der Drüse zu schließen. Die Zellen hatte er im Prostatasekret gefunden. Der diagnostische Wert dieser später von FERGUSSON (1956) modifizierten Methode wird sehr unterschiedlich beurteilt. Bei ausgedehnten Tumoren erscheinen die malignen Zellen oft im Prostataexprimat; kleinere und vor allem latente Karzinome, deren Erkennung man durch diese Untersuchung besonders fördern will, lassen die typischen Karzinomzellhaufen aber häufig (70%) vermissen (Bamfort 1958, Boyer 1950, Hock et al. 1950, Lutzeyer et al. 1970, Mason 1967). Dies schränkt die Treffsicherheit der Untersuchung stark ein. Zunehmende Bedeutung hat die Cytologie der Prostata erlangt, nachdem mit der von FRANZÉN 1960 beschriebenen transrektalen Feinnadelbiopsie eine neue, verhältnismäßig einfache Methode der Materialgewinnung entwickelt worden war (Franzen et al. 1960). Der große Vorteil der Aspirationsbiopsie gegenüber der für die

histologische Untersuchung notwendigen Stanzbiopsie liegt in der Möglichkeit, dem Patienten ohne Anästhesie oder Darmvorbereitung Gewebe aus der Vorsteherdrüse zu entnehmen. Die Komplikationsrate ist gering. Wiederholte Eingriffe in kürzerem Zeitabstand sind durchführbar (Faul et al. 1971 -a-, Reuter et al. 1971).

II. DIE TRANSREKTALE FEINNADELBIOPSIE DER PROSTATA NACH FRANZÉN

1. Technik der transrektalen Feinnadelbiopsie

Vor Beginn der Feinnadelbiopsie muß sich der Arzt, der die Materialentnahme durchführt, durch eine rektale Untersuchung über die Beschaffenheit der Prostata informieren. Danach zieht er gutschitzende, sorgfältig von Puder befreite Gummihandschuhe an. Der Spritzenkolben der Vakuumspritze wird mit einer dünnen Silikonschicht bestrichen, um eine bessere Abdichtung des Kolbens im Glaszylinder und damit einen stärkeren Sog bei seinem Zurückziehen zu erreichen. Die Gleitfähigkeit des Kolbens wird in der zusammengesetzten Spritze vor und nach dem Aufsetzen der dünnen Nadel durch schnelles Hin- und Herziehen geprüft. Der Kolben soll nach schnellem Anziehen und Loslassen in seine Ausgangsposition zurückschnellen. Dann steckt der Untersucher den Ring des sogenannten Metallführers der Biopsienadel auf den Zeigefinger, den er in den Mastdarm des Patienten einführen will. Ein danach übergestreifter Gummifingerling dient als zusätzliche Fixierung. Zusammen mit dem Metallführer tastet sich der mit nur wenig Gleitmittel benetzte Zeigefinger im Rektum des in der Steinschnittlage gelagerten Patienten bis zur Prostata vor. Der Daumen der gleichen Hand wird abgespreizt, während der dritte, vierte und fünfte Finger die Metallplatte des Metallführers gegen die Handfläche drücken und so fixieren. Mit der anderen Hand wird die auf die Spritze aufgesetzte Nadel in das äußere Ende des Metallführers eingeführt und soweit vorgeschoben, daß ihre Spitze vom tastenden Zeigefinger zu fühlen

ist. Unter Führung des Zeigefingers kann nun die Nadel an der gewünschten Stelle in die Prostata gestoßen werden. Durch die möglichst ruckartige Bewegung soll die Kanüle etwa einen Zentimeter tief in das Gewebe eindringen. Mit maximal nach hinten gezogenem Spritzenstempel werden die einzelnen Prostatabezirke durchstoßen. Das Vakuum in der Spritze ermöglicht die Aspiration von Zellmaterial. Nach jedem Biopsievorgang und vor einer ausgeprägten Richtungsänderung der Biopsienadel soll der Spritzenstempel losgelassen werden. Dieser schnellst dann in seine Ausgangsstellung zurück. Es kommt dadurch jedoch nicht zu einem vorzeitigen Ausspritzen des Materials, sondern lediglich das störende Ansaugen von Gleitmittel, Kot oder Rektumschleimhaut kann so vermieden werden. Sind mehrere Bereiche der Vorsteherdrüse biopsiert, so wird die Spritze zusammen mit der Nadel aus dem Metallführer gezogen. Das Führungsgerät bleibt bis zum Ende der Biopsie im Rektum. Das gewonnene Zellmaterial wird dann auf mehrere Objektträger gespritzt und wie ein Blutausstrich vorsichtig auf dem Glas verteilt; die Quetschung der Zellen muß vermieden werden. Ein Teil der angefertigten Präparate wird in 96-prozentigem Alkohol fixiert und mit Hämatoxyllin-Eosin gefärbt. Den anderen Teil läßt man an der Luft trocknen und färbt dann nach GIEMSA (Faust et al. 1971 -a-). Eine differenzierte Beurteilung der Ausstrichpräparate setzt große Erfahrung des Untersuchers voraus.

2. Cytologische Differenzierungsgrade des Prostatakarzinoms

Das cytologisch diagnostizierte Prostatakarzinom wird nach FAUL et al. (1973) in vier Differenzierungsgrade eingeteilt: in

hochdifferenzierte Karzinome	-	Differenzierungsgrad I
mitteldifferenzierte Karzinome	-	Differenzierungsgrad II
niederdifferenzierte Karzinome	-	Differenzierungsgrad III
anaplastische Karzinome	-	Differenzierungsgrad IV

Von einem hochdifferenzierten Prostatakarzinom wird dann gesprochen, wenn die Zellanordnung im cytologischen Ausstrichpräparat noch überwiegend der Art des normalen Prostataepithelzellgewebes entspricht. Freie Zellen, die bei der cytologischen Beurteilung als Hinweis auf das Ausmaß der möglicherweise gestörten Zellgewebsarchitektur bewertet werden, sind nur selten anzutreffen. Sie gleichen auch, sofern vorhanden, bei den hochdifferenzierten Karzinomen den in Gruppen angeordneten Zellen. Ein Kriterium für die Malignität stellt die - wenn auch nur mäßig vorhandene, so doch deutlich erkennbare - Zell- und Kernpolymorphie mit Kernhyperchromasie dar. Gelegentlich liegen beim hochdifferenzierten Karzinom die leicht atypischen Zellen schichtweise übereinander und die Kern-Plasma-Relation kann zugunsten des Kerns verschoben sein. Feine, meist im Zentrum liegende Kernnukleolen sind mitunter beobachtbar. Die gleichmäßige Anordnung der Zellen im Verband kann durch kleine, zwischen den Zellen liegende, homogene Bezirke gestört sein. Es handelt sich dabei um Cytoplasma, das in der Regel von atypischen Epithelzellen umlagert wird. ESPOSTI spricht hier von einer "mikroadenomatösen" Struktur (Esposti 1971).

Beim mitteldifferenzierten Prostatakarzinom sind die Zell- und Kernpolymorphie und auch die Kernpolychromasie und Hyperchromasie stärker ausgeprägt als beim hochdifferenzierten Karzinom. Man findet deutliche Kernnukleolen, die ein Viertel der Kerngrösse überschreiten können. Durch Verschiebung der Kern-Plasma-Relation zugunsten des Kerns rücken die Kerne näher aneinander. Das Zellbild verdichtet sich stellenweise. Andererseits haben sich bereits mehrere Tumorzellen aus ihrem jedoch noch typisch erkennbaren Zellverband gelöst. Diese partielle Loslösung randständiger Karzinomzellen (Dissoziation) führt in einzelnen Bereichen zu einer Auflockerung der typischen Prostataepithelzellgruppen.

Beim niederdifferenzierten Prostatakarzinom überwiegt der Anteil der frei dissoziierten Zellen gegenüber den noch in Gruppen angeordneten Zellen. Die losgelösten Zellen sind meist nacktkernig und stark hyperchromatisch. Sie können sehr gleichförmig sein oder aber - wie es meistens der Fall ist - starke Größenschwankungen der Kerne aufweisen, die zum Teil mehrere unterschiedlich große Nukleolen enthalten. Die Zellen haben häufig ganz bizarre Formen mit langen, schwanzartigen Fortsätzen. Diese kommen beim Ausstreichen der besonders leicht verletzlichen Karzinomzellen dieses Differenzierungsgrades artefiziell zustande.

Beim anaplastischen Karzinom ist eine Identifizierung mit Prostataepithelzellen nicht mehr möglich. Es liegen fast ausschließlich frei dissoziierte, völlig anaplastische Karzinomzellen vor. Diese sind meist groß, fast immer nacktkernig und stark polymorph. Die Kerne können mehrere Kernnukleolen verschiedener Größe enthalten. Eine auch nur angedeutete Zellgruppierung ist nicht mehr anzutreffen (Faul et al. 1973).

3. Morphologische Veränderungen im cytologischen Ausstrichpräparat unter Östrogenbehandlung

Auch die therapeutische Beeinflussung des Prostatakarzinoms durch eine antiandrogene Therapie kann zum Teil erkannt werden. Die Veränderungen spielen sich an den normalen und an den karzinomatös veränderten Prostataepithelzellen ab. Normale Prostataepithelzellen zeigen unter der Verabreichung von Östrogenen vor allem metaplastische Veränderungen mit hydropischer Degeneration, Einlagerung von Glykogen in das Cytoplasma und eine Pyknose des Zellkerns. Karzinomzellen zeichnen sich durch Auflockerung der Kernstruktur und Karyolyse aus; Kernnukleolen können verschwinden. Dabei handelt es sich überwiegend um regressive Zellveränderungen. Cytologisch wird das Ausmaß des therapeutischen Hormoneffektes aus dem Verhältnis zwischen unbeeinflussten Karzi-

nomzellen, regressiv veränderten Tumorzellen, hydropisch degenerierten, zum Teil glykogenspeichernden Zellen und metaplastisch veränderten, normalen Prostataepithelzellen bestimmt (Faul et al. 1971 -a-, -b-, 1972, 1973, Franks 1960, Hohbach et al. 1972, Takeuchi 1971).

D. K l i n i s c h e r T e i l

I. ALLGEMEINES

In den eigenen Untersuchungen werden 376 cytologisch diagnostizierte Prostatakarcinome ausgewertet. Es wird versucht, Zusammenhänge zwischen dem jeweiligen Differenzierungsgrad des Tumors und dem zugehörigen klinischen Bild aufzudecken. Dies geschieht unter Berücksichtigung des cytologisch kontrollierten Effektes der antiandrogenen Therapie, des rektalen Tastbefundes, des Vorhandenseins von Metastasen, der Serumphosphatasenwerte, des Miktionsbefundes und des Alters des Patienten. Auch die Frage der Übereinstimmung cytologischer und histologischer Karzinomdifferenzierung wird - soweit möglich - untersucht.

1. Krankengut

Das für die Datengewinnung der vorliegenden Arbeit vorhandene Patientengut setzt sich aus Prostatakarcinomträgern zusammen, die in der Urologischen Klinik und Poliklinik der Universität München behandelt wurden. Zwischen März 1970 und August 1972 konnte bei 372 Männern cytologisch die Diagnose eines Karzinoms der Vorsteherdrüse gestellt werden. Bei 362 Patienten aus dieser Zeit war die genauere Einordnung des Tumorbildes in einen der vier Karzinomdifferenzierungsgrade möglich. Es gelang weiterhin, durch Einbestellung und Untersuchung von Patienten, die während der Jahre 1968 und 1969 wegen eines Prostatatumors stationär behandelt worden waren, bei 14 Männern ein Prostatakarcinom feinnadelbiotisch zu diagnostizieren und cytologisch genau einzustufen. Nur die Fälle, bei denen durch die cytologische Beurteilung die Bewertung des Karzinomdifferenzierungsgrades gelungen ist, werden in die statistische Auswertung einbezogen.

Die Gesamtzahl der 376 erfaßten Fälle beinhaltet somit die Befunde

von 362 Patienten aus der Zeit von März 1970 bis August 1972 und die von 14 während Februar bis Juli 1972 nachuntersuchten Patienten aus den Jahren 1968 und 1969 und den ersten drei Monaten von 1970.

Es ergibt sich das in Tabelle 1 dargestellte Bild:

Übersicht über die Aufteilung der auswertbaren Fälle

Differenzierungsgrad	I	II	III	IV
Fälle mit einem Befund	43	52	47	26
Fälle mit zwei Befunden	30	24	15	8
Fälle mit drei oder mehr Befunden	15	38	45	14
Gesamtzahl der Fälle	88	144	102	42

Tabelle 1

2. Methode

Auf vorgedruckten Formblättern konnten neben den einzelnen cytologischen Befunden auch histologische Befunde, Art der Behandlung, Serumphosphatasenwerte, rektaler Tastbefund und andere klinische Kriterien erfaßt werden. Die Karteikarten wurden entsprechend der cytologischen Aussage in eine der vier Differenzierungsgrad-Gruppen eingereiht. Lagen bei einem Fall mehrere cytologische Befunde vor, die das Karzinom verschiedenen Differenzierungsgraden zuordneten, so ergaben sich Schwierigkeiten. In diesem Fall wurde

das Karzinom nach dem Befund mit dem niedrigsten Differenzierungsgrad bewertet. Aus klinischer Sicht erscheint dies sinnvoll. Es wird nämlich vermutet, daß weniger differenzierte Karzinomanteile in einem Tumor das Krankheitsgeschehen stärker bestimmen als höher differenzierte Karzinomzellen. Nur ganz selten wurde diese Regel der Einteilung nicht befolgt. Dies war dann der Fall, wenn einer Reihe von gleichlautenden Befunden nur eine einzige Aussage gegenüberstand, die auf ein niederdifferenziertes Karzinom hindeutete. Ein klinisch relevanter Grund für diese Abweichung dürfte ebenfalls nicht erkennbar sein. Bestätigte zudem die Histologie die Gruppe der übereinstimmenden Aussagen, so war die Entscheidung über die Zuordnung leicht zu treffen. Der Fall wurde dann in die Abteilung aufgenommen, für die die Mehrzahl der Befunde sprach. Dennoch darf nicht übersehen werden, daß in der Aufteilung der Fälle möglicherweise eine Fehlerquelle liegt. Bei der statistischen Erfassung der einzelnen klinischen Befunde der Prostatakarzinomträger muß ferner berücksichtigt werden, daß die Symptomatik der Erkrankung vom behandelnden Arzt weitgehend beschreibend festgehalten werden mußte. Aussagen über Miktionshäufigkeit, Miktionsbeschwerden und das Allgemeinbefinden sind z.B. nur anhand der Antworten der Patienten zu machen. Dies und wohl auch die nicht völlig auszuschließende Subjektivität des Untersuchers verhindern die Erstellung absolut eindeutiger Bewertungen des klinischen Bildes. Um aber wenigstens die zu günstige Beurteilung der Prostatakarzinom-Erkrankung zu vermeiden, wird bei allen unklaren Befunden grundsätzlich die klinisch ungünstigere Situation angenommen.

II. VERGLEICHENDE HISTOLOGISCHE UND CYTOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

Ein erster Abschnitt beinhaltet die Untersuchungen über die Cytologie und die Histologie und den Vergleich der beiden Methoden.

1. Krankengut

Für die folgenden Bewertungen steht ein jeweils unterschiedlich großes Patientengut zur Verfügung. Dieses wird um der besseren Übersicht willen bei der Beschreibung der Untersuchungsergebnisse vorgestellt.

2. Methode

Zuerst werden für Prostatakarzinomfälle, bei denen zwei oder mehr cytologische Befunde bewertbar sind, die Aussagen der einzelnen Diagnosen bezüglich des Tumordifferenzierungsgrades miteinander verglichen. Auf diese Weise soll die Genauigkeit der cytologischen Bewertung der Prostatakarzinomerkrankung ermittelt werden. Zum Vergleich der einzelnen Befunde werden sowohl die cytologischen Ausstrichpräparate aus der Zeit vor dem Therapiebeginn als auch die Präparate, die während der Östrogenbehandlung hergestellt wurden, herangezogen.

Bei einem Teil der hormonbehandelten Prostatakarzinome findet sich im Verlauf der Therapie eine "Abnahme der Eindeutigkeit des cytologischen Bildes", d.h. der Karzinomdifferenzierungsgrad bzw. der karzinomatöse Prozeß sind nicht mehr so gut erkennbar. Eine solche Beurteilung wird nur bei Fällen vorgenommen, die über wenigstens drei, häufig jedoch über vier, fünf oder noch mehr Befunde verfügen. Die Häufigkeit dieser Beobachtung in den einzelnen Differenzierungsgraden soll dargestellt werden.

Im Zusammenhang mit der Untersuchung der Histologie wird auch eine Aufstellung der Prostatakarzinomfälle gegeben, bei denen neben dem cytologischen Befund histologische Beurteilungen des Karzinoms vorliegen.

Bei einigen Patienten sind mehrere Histologiebefunde mit der Angabe des Differenzierungsgrades vorhanden. In diesen Fällen soll versucht werden, die Aussagen der einzelnen histologischen Bewertungen desselben Tumors zu vergleichen. Die Zuordnung zu einem

der vier Differenzierungsgrade als Bezugsgröße erfolgt auch dabei wie immer anhand der cytologischen Diagnose!

Liegen Histologiebefunde vor, so werden diese den cytologischen Beschreibungen des Karzinoms gegenübergestellt. Es ist nämlich für die Beurteilung der diagnostischen Aussagekraft der Cytologie von Interesse, ob die cytologische Diagnose zur Bestimmung desselben Differenzierungsgrades führt wie die histologische Bewertung. Die Häufigkeit der Übereinstimmung des cytologisch und des histologisch ermittelten Karzinomdifferenzierungsgrades, bzw. das Ausmaß der Abweichungen zwischen diesen beiden Aussagen ist aufzudecken. Nur solche cytologischen und histologischen Befunde werden einander gegenübergestellt, die innerhalb eines letztlich willkürlich gewählten Zeitraumes von höchstens drei Monaten erhoben wurden. Die Einstufung der Prostatakarzinome in die einzelnen Differenzierungsgradgruppen als Bezugsgröße erfolgt stets anhand des cytologischen Befundes!

In manchen Fällen spricht das cytologische Bild so eindeutig für ein Prostatakarzinom, daß auf die histologische Bestätigung der Diagnose verzichtet werden kann. Es gilt zu klären, bei wieviel Karzinomen in den verschiedenen Differenzierungsgraden der Zusatz zu dem cytologischen Befund "keine Histologie erforderlich" zu finden ist.

3. Ergebnisse

a) Übereinstimmung cytologischer Befunde bezogen auf den Differenzierungsgrad des Karzinoms

Bei 175 Prostatakarzinomen sind zwei oder mehr cytologische Befunde bewertbar. Eine absolute Übereinstimmung der einzelnen Tumordifferenzierungsgrade zeigt sich - wie man aus Tabelle 2 entnehmen kann - nur verhältnismäßig selten. So gut wie nie weichen jedoch die Angaben über den Differenzierungsgrad bei dem gleichen Patienten um mehr als einen Tumorgrad voneinander ab. Niemals wird etwa ein anfänglich dem Differenzierungsgrad III

oder IV zugeordnetes Karzinom bei einer späteren Untersuchung der Gruppe I zugesprochen. Am häufigsten werden gleichlautende Befunde mit 56,3 Prozent der auswertbaren Fälle bei den mitteldifferenzierten Karzinomen gefunden. In der Gruppe der nieder-

Übereinstimmung cytologischer Differenzierungsgrade bei mehrmaligen Untersuchungen

Differenzierungsgrad	I	II	III	IV
Zahl der auswertbaren Fälle	40	55	58	22
Fälle mit der Übereinstimmung cytologischer Befunde	7 (17,5%)	31 (56,3%)	21 (36,2%)	5 (22,7%)

Tabelle 2

differenzierten Tumoren ist die Übereinstimmung in 36,2 Prozent und bei den anaplastischen Karzinomen in 22,7 Prozent des jeweils in den verschiedenen Differenzierungsgraden untersuchten Krankengutes erkennbar. Am seltensten ergeben sich identische cytologische Befund mit 17,5 Prozent im Differenzierungsgrad I.

b) Abnahme der Eindeutigkeit des cytologischen Befundes nach mehreren Untersuchungen

Für die Untersuchung dieses Phänomens stehen 73 Prostatakarzinome mit wenigstens drei cytologisch zu begutachtenden Feinnadelbiopsie-

Präparaten zur Verfügung. Bei jedem dieser Karzinome, die alle einer antiandrogenen Therapie von mindestens 1 1/2 Jahren, meist aber einer noch längeren Zeit ausgesetzt waren, spricht sich die cytologische Beurteilung nach dem Vergleich zeitlich getrennter Befunde dafür aus, daß die "Eindeutigkeit des Tumorbildes", d.h. die Erkennbarkeit des Prostatakarzinoms im Verlauf der Therapie abnimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Abnahme der Eindeutigkeit des cytologischen Befundes

Differenzierungsgrad	I	II	III	IV
Zahl der auswertbaren Fälle	14	17	30	12
Fälle mit Abnahme der Eindeutigkeit des cytologischen Befundes	5 (35,7%)	7 (41,2%)	6 (20,0%)	2 (16,6%)

Tabelle 3

Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, kann die "Abnahme der Eindeutigkeit des cytologischen Bildes" bei höher differenzierten Prostatakarzinomen häufiger als bei niederer differenzierten Tumoren angetroffen werden.

c) Übereinstimmung histologischer Befunde bezogen auf den Differenzierungsgrad des Karzinoms

Nur bei etwa der Hälfte aller cytologisch diagnostizierten Fälle liegt gleichzeitig auch das Ergebnis einer histologischen Unter-

suchung vor (siehe Tabelle 4).

Fälle mit cytologischem und histologischem Befund

Differenzierungsgrad	I	II	III	IV
Zahl der auswertbaren Fälle	88	144	102	42
Fälle mit cytologischem und histologischem Befund	42 (47,7%)	67 (46,6%)	67 (65,7%)	20 (47,6%)

Tabelle 4

Es sind nur 47 Fälle vorhanden, bei denen dabei dann sogar mehrere Befunde für einen Vergleich der einzelnen Aussagen zur Verfügung stehen. Eine Übersicht über diesen Punkt der Auswertung gibt Tabelle 5 (siehe nächste Seite).

Die Übereinstimmung mehrerer histologischer Befunde bezüglich des Tumordifferenzierungsgrades bei wiederholten Untersuchungen wird in der Gruppe der niederdifferenzierten Prostatakzinome mit 43,7 Prozent am häufigsten beobachtet. Bei den mitteldifferenzierten Karzinomen sprechen sich wiederholte histologische Beurteilungen in 36,8 Prozent der Fälle für denselben Differenzierungsgrad des Tumors aus. Sowohl im Differenzierungsgrad I als auch im Differenzierungsgrad IV liegen gleichlautende Histologiebefunde bei einem Drittel der vorhandenen Fälle vor.

Übereinstimmung der histologischen Befunde bei mehrmaligen Untersuchungen

Differenzierungsgrad	I	II	III	IV
Zahl der auswertbaren Fälle	9	19	16	3
Übereinstimmung der histologischen Befunde bei mehrmaligen Untersuchungen	3 (33,3%)	7 (36,8%)	7 (43,7%)	1 (33,3%)

Tabelle 5

d) Vergleich zwischen cytologischem und histologischem Differenzierungsgrad

Bei 206 Prostatakarzinomen sind sowohl die Aussagen cytologischer als auch histologischer Untersuchungen vorhanden. Die Histologie gibt jedoch nur selten den genauen Differenzierungsgrad des Karzinoms an. Liegt lediglich eine Beschreibung des histologischen Tumorbildes vor, so muß der entsprechende Fall deshalb in die Abteilung "Übereinstimmung möglich" aufgenommen werden. Diese Gruppe ist sehr umfangreich! Wie auch der folgenden Tabelle 6 zu entnehmen ist, sind sowohl Übereinstimmungen zwischen Cyto-logie und Histologie als auch unterschiedlich große Abweichungen zu beobachten.

Die Übereinstimmung zwischen cytologisch und histologisch bestimmtem Tumordifferenzierungsgrad kann nur in einem Teil der Fälle gesichert werden. Im Differenzierungsgrad III bzw. IV wird sie mit 40,3 bzw. 30,0 Prozent häufiger als im Differenzie-

Vergleich zwischen histologischem und cytologischem Befund
bei 206 Prostatakarzinomen

Differenzierungsgrad	I	II	III	IV
Zahl der auswertbaren Fälle	42	77	67	20
Übereinstimmung zwischen histologischem und cytologischem Befund	7 (16,6%)	16 (20,8%)	27 (40,3%)	6 (30,0%)
keine Übereinstimmung: histologischer und cytologischer Befund weichen um mehr als einen Differenzierungsgrad voneinander ab	4 (9,5%)	8 (10,4%)	4 (6,0%)	4 (20,0%)
histologischer und cytologischer Befund weichen um einen Differenzierungsgrad voneinander ab — Histologie bewertet Karzinom höher-differenzierter als Cytologie	—	4 (5,2%)	6 (9,0%)	6 (30,0%)
histologischer und cytologischer Befund weichen um einen Differenzierungsgrad voneinander ab — Histologie bewertet Karzinom niedriger-differenzierter als Cytologie	5 (11,9%)	11 (14,3%)	5 (7,5%)	—
Übereinstimmung zwischen Histologie und Cytologie möglich	26 (61,0%)	38 (49,3%)	25 (37,3%)	4 (20,0%)

Tabelle 6

rungsgrad I bzw. II mit 16,6 bzw. 20,8 Prozent beobachtet. Auf die Gesamtzahl der auswertbaren Fälle umgerechnet entspricht dies einer Übereinstimmung von durchschnittlich 27,2 Prozent.

Ein deutliches Abweichen der histologischen von der cytologischen Bewertung des Tumorgrades um mehr als einen Differenzierungsgrad zeigt sich mit 20 Prozent der auswertbaren Fälle am häufigsten im Differenzierungsgrad IV. Bei den hoch- und mitteldifferenzierten Prostatakarzinomen liegt der Anteil der Fälle mit starken Unterschieden des cytologischen und histologischen Befundes bei jeweils 10 Prozent. Niederdifferenzierte Tumoren weisen diese Differenz mit 6 Prozent am seltensten auf.

Die Gruppe der Prostatakarzinome, bei denen die Histologie den Tumor um nur einen Differenzierungsgrad höher als die Cytologie einstuft, ist mit 30 Prozent bei den anaplastischen Karzinomen besonders groß. Für die anderen Tumorgrad-Gruppen werden ausschließlich Werte unter 10 Prozent gefunden. Die cytologisch als hochdifferenziert eingestuften Prostatakarzinome können bei dieser Untersuchung nicht berücksichtigt werden. Der cytologisch bestimmte Differenzierungsgrad dient als Bezugsgröße für den Vergleich mit der Histologie. Es werden aber auf Seiten der Histologie ebenfalls nur solche Fälle berücksichtigt, bei denen ein Karzinom durch die histologische Beurteilung gesichert erscheint. Auch die histologisch als höchstdifferenziert bewerteten Prostatakarzinome müssen dabei in einen Differenzierungsgrad I eingeordnet werden. Die Histologie kann demnach Tumoren, die aufgrund der Cytologie in den Differenzierungsgrad I einge-reiht wurden, niemals als noch höher differenziert einstufen!

Der Anteil der Prostatakarzinome, bei denen die Histologie den Tumor lediglich einen Differenzierungsgrad niedriger als die Cytologie einordnet, ist bei den mitteldifferenzierten Karzinomen mit 14,3 Prozent etwas größer als der, der in den Gruppen höher- oder niederer differenzierter Tumoren (siehe Tabelle 6) erkennbar wird. Wie zuvor die hochdifferenzierten Prostatakarzinome sind hierbei die anaplastischen Tumoren von der Untersuchung ausgeschlossen.

III. BEDEUTUNG DES CYTOLOGISCHEN DIFFERENZIERUNGSGRADES DES PROSTATAKARZINOMS FÜR DEN KLINISCHEN VERLAUF - BEFUND- ÄNDERUNGEN UNTER ANTIANDROGENER THERAPIE

1. Krankengut

Für die einzelnen Untersuchungen steht wiederum ein unterschiedlich großes Patientengut zur Verfügung, das jeweils bei Bespre-

chung der Ergebnisse vorgestellt wird.

2. Art der Behandlung des Prostatakarzinoms

Es kann hinsichtlich der antiandrogenen Therapie davon ausgegangen werden, daß bei allen zu behandelnden Prostatakarzinomen nach der Diagnose des malignen Prozesses neben der fast immer durchgeführten Orchiektomie die Hormontherapie mit einer meist 14-tägigen intravenösen Verabreichung von Diäthylstilböstrol-diphosphat (z.B. Honvan) mit einer Tagesdosis von 1,5 g eingeleitet wird. Die Weiterbehandlung besteht in einer intramuskulären Injektion eines Depotöstrogenpräparates (z.B. Depot-Progynon) in drei- bis vierwöchigem Abstand. In therapieresistenten Fällen und bei niederdifferenzierten Karzinomen wird zusätzlich täglich eine Tablette Chlorotrianisen (z.B. Merbentul) verabreicht.

3. Beurteilung des therapeutischen Hormoneffektes

Der Hormoneffekt im cytologischen Ausstrichpräparat wird anhand des Verhältnisses zwischen noch vorhandenen, unbeeinflussten Karzinomzellen und dem Auftreten von degenerativ veränderten Karzinomzellen, hydropisch degenerierten, z.T. glykogenspeichernden Zellen und metaplastisch veränderten Zellen bestimmt.

Von einem guten bzw. sehr guten Hormoneffekt ist dann zu sprechen, wenn Karzinomzellen nur mehr vereinzelt oder überhaupt nicht mehr erkennbar sind und östrogenbedingte Zellveränderungen im cytologischen Ausstrichpräparat überwiegen.

Ein mäßiger Hormoneffekt liegt vor, wenn das Verhältnis zwischen Karzinomzellgruppen und östrogenbedingten Zellveränderungen ungefähr ausgeglichen ist.

Beim Überwiegen von Karzinomzellen im cytologischen Präparat wird ein schlechter Hormoneffekt diagnostiziert.

4. Methode

a) Therapeutischer Hormoneffekt

An erster Stelle wird die Wirkung einer antiandrogener Therapie auf die Karzinome der einzelnen Differenzierungsgrade überprüft. Bei den hormonbehandelten Prostatakarzinomen, über die in dieser Arbeit berichtet wird, schwankte die Dauer der Behandlung zwischen 1 Tag und 11 Jahren.

Da sich die Wirkung der Östrogene auf das Prostatakarzinom möglicherweise unterschiedlich darstellt, wird der Hormoneffekt in Abhängigkeit von der Dauer der Östrogenbehandlung zum Zeitpunkt der transrektalen Feinnadelbiopsie untersucht. Bei einigen Patienten sind mehrere cytologische Befunde mit Aussagen über den Therapieerfolg vorhanden. Sind diese zeitlich voneinander getrennt, so wird jede der einzelnen Beurteilungen des Hormoneffektes in die Auswertung aufgenommen. Liegt also z.B. bei einem Fall nach drei Monaten nur ein geringer, nach 12 Monaten jedoch ein deutlicher Therapieerfolg vor, so kann diese Tatsache berücksichtigt werden. Hormonelle Veränderungen innerhalb von 14 Tagen, einem Monat, drei Monaten, 12 Monaten und einem Zeitraum von mehr als 12 Monaten nach Therapiebeginn werden erfaßt. Aussagen wie "kein, beginnender, schlechter, mäßiger, deutlicher, relativ guter, guter und sehr guter Hormoneffekt" sind zu unterscheiden. Dieses weitgefächerte Bewertungsmuster ergibt sich aus der Vielgestaltigkeit der cytologischen Befunde. Fälle, bei denen mehrere, zeitlich voneinander getrennte, cytologische Diagnosen vorliegen, werden durch einen Vergleich der einzelnen Aussagen auf eine Abnahme der Hormonempfindlichkeit hin überprüft.

b) Rektaler Tastbefund

Es schließen sich Untersuchungen an über den rektalen Tastbefund. Dieser vermag einen Anhalt über das lokale Ausmaß des Primärtumors zu geben. Um Abweichungen zwischen den einzelnen Diffe-

renzierungsgraden aufdecken zu können, muß geklärt werden, ob und inwieweit sich die Vorsteherdrüsen in den verschiedenen Tumorgraden unterscheiden. Größe, Abgrenzbarkeit und Konsistenz der Prostata werden anhand der Angaben in den Tastbefund-Beschreibungen untersucht. Da im Verlauf einer anti-androgenen Therapie mit Veränderungen der Vorsteherdrüse (siehe allgemeiner Teil) zu rechnen ist, erscheint es sinnvoll, zuerst den Tastbefund bei noch nicht behandelten Patienten zu bewerten. Nur so können verständlicherweise Informationen über das Ausmaß des Primärtumors gewonnen werden, mit dem der Arzt bei der Erstuntersuchung konfrontiert wird. Aber auch erkennbare therapieabhängige Veränderungen der Vorsteherdrüse sind für eine unter Umständen mögliche Beurteilung des Behandlungserfolges bzw. des Krankheitsprozesses von Interesse. Für diese Auswertung werden aufgrund der Behandlungsdauer zwei verschiedene Patienten-Gruppen unterschieden. So sollen für die Untersuchung von Veränderungen des Tastbefundes nach Therapiebeginn nur solche Fälle berücksichtigt werden, bei denen aus der Zeit vor und nach Beginn der Therapie rektale Tastbefunde vorhanden sind. Die Tastbefundkontrollen müssen dabei während der ersten 6 Behandlungsmonate erhoben worden sein. Diese willkürliche Zeiteinteilung ergibt sich bei dem Versuch, für die Zeit nach Therapiebeginn ein möglichst großes Krankengut zur Auswertung zu bringen. Unabhängig davon sind rektale Tastbefunde, die während einer Langzeittherapie ermittelt wurden, miteinander zu vergleichen. Veränderungen der Größe, der Abgrenzbarkeit und der Konsistenz der Vorsteherdrüsen gegenüber dem vor einer Behandlung bzw. in einem zurückliegenden Befund diagnostizierten Zustand werden bewertet. Um die Subjektivität der Untersuchung einzuengen, sollen nur deutliche Unterschiede einzelner Aussagen wie etwa die Größenabnahme von "groß" nach "klein" oder die Konsistenzzunahme von "etwas derb" nach "hart" als erkennbare Veränderungen anerkannt

werden. Es wird aber auch eine Übersicht über die Fälle gegeben, bei denen im Verlauf einer Östrogenlangzeitbehandlung keine derartig deutlichen Veränderungen des rektalen Tastbefundes feststellbar sind.

c) Metastasierung beim Prostatakarzinom

Es folgt weiterhin eine Übersicht über die Häufigkeit von Metastasen bei den Prostatakarzinomen der verschiedenen Differenzierungsgrade. Dabei muß sich die Untersuchung darauf beschränken, die anhand der vorliegenden Befunde erkennbare Metastasierung in den einzelnen Tumorgaden zu dokumentieren. Es wird im Rahmen dieser Untersuchung auch über die Fälle berichtet, bei denen keine Angaben über eine Metastasierung vorliegen und über die Prostatakarzinome, bei denen der Befund "keine Metastasen" bzw. die Aussage "Verdacht auf Metastasen" vorhanden ist.

d) Klinische Tumorstadien

Die Beschaffenheit des rektalen Tastbefundes sowie der Nachweis von Metastasen machen eine Zuordnung des jeweiligen Krankheitsprozesses zu einem der üblichen vier klinischen Tumorstadien (A - D) möglich. Die Kriterien, nach denen diese Einstufung erfolgt, wurden bereits im allgemeinen Teil dargestellt! Tumorgröße und Aktivität des Karzinoms sind anhand der Stadieneinteilung erfaßbar. Diese wird für Befunde vor und nach Therapiebeginn getrennt vorgenommen.

e) Serumphosphatasen beim Prostatakarzinom

Diesem Abschnitt schließen sich die Untersuchungen über das Verhalten der Serumphosphatasen in den einzelnen Differenzierungsgraden vor und nach Beginn der Östrogenbehandlung an. Die Bestimmung der alkalischen, gesamtsauren und prostataspezifischen

Phosphatasen wird als Versuch, ein zusätzliches diagnostisches Hilfsmittel bei der Erkennung des Prostatakarzinoms und der Therapiekontrolle zu erhalten, regelmäßig durchgeführt. Fälle mit normalen Phosphatasenwerten, mit der Erhöhung nur einer Serumiraktion und mit der Erhöhung mehrerer Werte werden einander gegenübergestellt. Bei Prostatakarzinomen, bei denen nur ein Phosphatasenwert erhöht ist, wird außerdem untersucht, welche der Phosphatasen betroffen ist. Die Bewertung erfolgt gemäß den Richtlinien der Normalwerte, über die im allgemeinen Teil berichtet wurde. Neben den Veränderungen einzelner Phosphatasen während der Therapie wird auch die Häufigkeit der hier "typisch" genannten Reaktion der Serumphosphatasen nach Beginn einer Östrogenbehandlung ermittelt. Es handelt sich dabei um das vorübergehende Ansteigen der alkalischen Serumphosphatase und das Absinken der gesamt-sauren und prostata-spezifischen Phosphatasen - Änderungen, die sich wahrscheinlich unter dem Einfluß der Hormone vollziehen (siehe allgemeiner Teil - Phosphatasen). Nur solche Fälle werden verwertet, bei denen die Enzyme während der ersten 12 Behandlungsmonate mehrmals bestimmt wurden. Ein Absinken der sauren Phosphatasen ohne Rückkehr in den Normbereich wird bei einer gleichzeitigen Zunahme der alkalischen Phosphatase in diese Gruppe aufgenommen.

f) Miktionsstörungen bei Prostatakarzinomträgern

Als weiterer Punkt der Auswertung sollen Zusammenhänge zwischen Tumorausdehnung und Miktionsstörungen bei Prostatakarzinomträgern untersucht werden. Auch hierbei sind zuerst die Verhältnisse vor Therapiebeginn zu beurteilen. Man kann Fälle ohne, mit nur geringen oder aber starken Miktionsbeschwerden voneinander unterscheiden. Die Einteilung erfolgt aufgrund der Angaben, die den Krankenblättern zu entnehmen waren. Liegen mehrere Befunde vor, so werden diese miteinander verglichen. Davon sind sowohl Fälle ohne als auch solche mit einer Therapie betroffen, d.h. die Zunahme oder die Abnahme

oder das Gleichbleiben der Miktionsbeschwerden wird sowohl für die Zeit vor dem Therapiebeginn als auch für den Behandlungszeitraum ermittelt.

g) Beziehungen zwischen Prostatakarzinom und Lebensalter der Patienten

Zuletzt wird für die Patienten der einzelnen Differenzierungsgrade das Durchschnittsalter errechnet. Als Bezugsgröße dient das Alter, in dem sich die Männer zum Zeitpunkt der Entdeckung ihres Karzinoms befanden.

5. Ergebnisse

a) Der therapeutische Hormoneffekt in Abhängigkeit vom cytologischen Differenzierungsgrad des Prostatakarzinoms

Bei 160 Prostatakarzinomen liegen cytologische Bewertungen eines therapeutischen Hormoneffektes vor. Die genauere Verteilung der behandelten Patienten ist in der Tabelle 7 zusammengestellt.

Cytologische Differenzierungsgrade bei 160 hormonbehandelten Prostata-Karzinomträgern

Differenzierungsgrad	I	II	III	IV
Zahl der hormonbehandelten Patienten	26	52	60	22

Tabelle 7

Für die Kontrolle des Therapieerfolges in Abhängigkeit von verschieden langen Behandlungszeiträumen stehen unterschiedlich viele Prostatakarzinomfälle zur Verfügung.

So kommen für die Untersuchung von hormonal bedingten Veränderungen nach einer erst 14-tägigen Östrogentherapie lediglich 29 Fälle zur Auswertung. Angaben über Differenzierungsgrad I -Tumoren liegen zu diesem Zeitpunkt nicht vor.

Die Ergebnisse sind in der Tabelle 8 zusammengestellt.

Hormoneffekt nach 14 Tagen

Differenzierungsgrad	I	II	III	IV
Zahl der auswertbaren Fälle	—	9	15	5
kein Hormoneffekt	—	7	7	4
beginnender Hormoneffekt	—	1	7	1
schlechter Hormoneffekt	—	—	—	—
mäßiger Hormoneffekt	—	—	—	—
deutlicher Hormoneffekt	—	1	—	—
relativ guter Hormoneffekt	—	—	—	—
guter Hormoneffekt	—	—	1	—
sehr guter Hormoneffekt	—	—	—	—

Tabelle 8

Sowohl bei den mitteldifferenzierten als auch bei den nieder-

differenzierten und den anaplastischen Prostatakarzinomen ist nach einer 14-tägigen Hormonbehandlung fast immer "kein" oder nur ein "beginnender Hormoneffekt" erkennbar. Lediglich bei einem von 9 mitteldifferenzierten Prostatakarzinomen bzw. bei einem von 15 niederdifferenzierten Tumoren wird ein deutlicher bzw. ein guter Hormoneffekt beschrieben.

Nach einer einmonatigen Östrogentherapie sind 23 Prostatakarzinome mit der Angabe des Hormoneffektes bewertbar. Eine Übersicht gibt Tabelle 9.

Hormoneffekt nach einem Monat

Differenzierungsgrad	I	II	III	IV
Zahl der auswertbaren Fälle	3	5	9	6
kein Hormoneffekt	3	3	2	2
beginnender Hormoneffekt	—	2	2	2
schlechter Hormoneffekt	—	—	—	—
mäßiger Hormoneffekt	—	—	—	—
deutlicher Hormoneffekt	—	—	1	—
relativ guter Hormoneffekt	—	—	1	—
guter Hormoneffekt	—	—	3	2
sehr guter Hormoneffekt	—	—	—	—

Tabelle 9

Ausschließlich im Differenzierungsgrad III wird bei zwei Prostatakarzinomen ein deutlicher bzw. ein relativ guter Hormon-

effekt diagnostiziert. Jeweils ein Drittel der niederdifferenzierten und der anaplastischen Tumoren weist nach diesem Behandlungszeitraum einen guten Hormoneffekt auf. Alle anderen Karzinome, d.h. sämtliche hoch- und mitteldifferenzierten Tumoren und der Rest der niederdifferenzierten und der anaplastischen Karzinome zeigen keinen oder erst einen beginnenden Hormoneffekt.

Die folgende Tabelle 10 gibt einen Überblick über die 25 Prostatakarzinome, bei denen nach 3 Behandlungsmonaten eine Feinnadelbiopsie durchgeführt wurde.

Hormoneffekt nach drei Monaten

Differenzierungsgrad	I	II	III	IV
Zahl der auswertbaren Fälle	1	11	13	-
kein Hormoneffekt	-	4	6	-
beginnender Hormoneffekt	1	-	3	-
schlechter Hormoneffekt	-	-	2	-
mäßiger Hormoneffekt	-	-	-	-
deutlicher Hormoneffekt	-	3	1	-
relativ guter Hormoneffekt	-	-	-	-
guter Hormoneffekt	-	3	-	-
sehr guter Hormoneffekt	-	1	1	-

Tabelle 10

Anaplastische Karzinome stehen im Rahmen dieser Untersuchung nicht zur Verfügung! Das einzige hochdifferenzierte Prostata-

karzinom mit der cytologischen Kontrolle einer dreimonatigen Östrogentherapie zeigt einen erst beginnenden Hormoneffekt. Keine therapeutische Beeinflussung des Karzinoms läßt sich im Differenzierungsgrad II in 36,3 Prozent und im Differenzierungsgrad III in 46,2 Prozent der auswertbaren Fälle feststellen. Günstige Beurteilungen einer Hormontherapie sind mit Diagnosen wie "deutlicher", "guter" oder "sehr guter Hormoneffekt" bei den mitteldifferenzierten Tumoren mit 63,6 Prozent häufiger als bei niederdifferenzierten Karzinomen mit 15,4 Prozent zu finden.

Der Hormoneffekt nach 12 Behandlungsmonaten läßt sich bei 42 Prostatakarzinomen überprüfen. Die Auswertungsergebnisse sind auch der folgenden Tabelle 11 zu entnehmen.

Hormoneffekt nach 12 Monaten

Differenzierungsgrad	I	II	III	IV
Zahl der auswertbaren Fälle	4	14	15	9
kein Hormoneffekt	1	1	4	4
beginnender Hormoneffekt	1	1	—	—
schlechter Hormoneffekt	—	—	4	2
mäßiger Hormoneffekt	—	—	—	—
deutlicher Hormoneffekt	—	4	1	—
relativ guter Hormoneffekt	—	—	3	2
guter Hormoneffekt	1	4	1	1
sehr guter Hormoneffekt	1	4	2	—

Tabelle 11

Der von der Klinik als ungünstig zu bewertende Befund "kein Hormoneffekt" wird bei den niedriger differenzierten Karzinomen (III, IV) bedeutend häufiger als bei den höher differenzierten Karzinomen (I, II) gefunden. Ein "schlechter Hormoneffekt" zeigt sich lediglich bei niederdifferenzierten und anaplastischen Tumoren in 26,7 bzw. 22,2 Prozent der Fälle. Aussagen wie "deutlicher", "relativ guter" und "sehr guter Hormoneffekt" können im Differenzierungsgrad I bzw. II häufiger als in den Differenzierungsgraden III und vor allem IV beobachtet werden.

In Tabelle 12 sind 69 Prostatakarzinome zusammengefaßt, bei denen cytologische Bewertungen des Hormoneffektes nach einer mehr als 12 Monate dauernden Östrogentherapie des Tumors vorliegen.

Hormoneffekt nach mehr als 12 Monaten

Differenzierungsgrad	I	II	III	IV
Zahl der auswertbaren Fälle	18	27	20	4
kein Hormoneffekt	—	4	6	3
beginnender Hormoneffekt	—	—	—	—
schlechter Hormoneffekt	1	1	—	1
mäßiger Hormoneffekt	—	3	3	—
deutlicher Hormoneffekt	—	3	1	—
relativ guter Hormoneffekt	—	2	5	—
guter Hormoneffekt	5	5	3	—
sehr guter Hormoneffekt	12	9	2	—

Tabelle 12

Die folgende Graphik stellt die Ergebnisse der letzten Untersuchung etwas vereinfacht dar. Dabei wird für die verschiedenen Differenzierungsgrade der Prozentsatz der Fälle mit gutem und sehr gutem Hormoneffekt dem Anteil der Fälle ohne nachweisbaren Therapieerfolg gegenübergestellt.

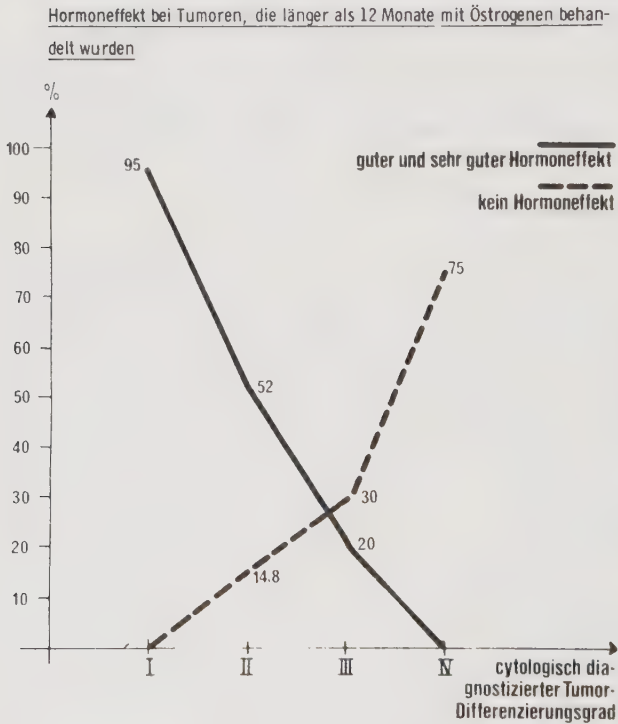


Abb. 1

Wie zu erkennen ist, reagieren hochdifferenzierte Karzinome in 95 Prozent der Fälle am eindrucksvollsten auf die Verabreichung von weiblichen Hormonen. Während auch bei etwa der Hälfte aller mitteldifferenzierter Tumoren ein guter oder sehr guter Hormoneffekt beobachtet wird, zeigen nur 20 Prozent der niederdifferenzierten und nicht ein einziges anaplastisches Prostatakarzinom eine gleichermaßen günstige Beeinflussbarkeit durch die Östrogenlangzeitbehandlung. Vielmehr können bei anaplastischen Tumoren auf Dauer höchstens sehr unbefriedigende Wirkungen erzielt werden. 75 Prozent (3 von 4 Fällen) aller Tumoren des Differenzierungsgrades IV und immerhin 30 Prozent der niederdifferenzierten Prostatakarzinome lassen keinerlei Reaktion auf die Hormontherapie erkennen. Im Differenzierungsgrad II findet sich diese Situation in 14,8 Prozent der untersuchten Tumoren und bei hochdifferenzierten Prostatakarzinomen nie. Bei den restlichen Karzinomen werden "schlechte", "mäßige", "deutliche" und "relativ gute Hormoneffekte" diagnostiziert. Ein "relativ guter Hormoneffekt" ist mit einem Viertel der auswertbaren Fälle vor allem bei niederdifferenzierten Tumoren anzutreffen. Die gelegentlich zu beobachtende Abnahme der Hormonempfindlichkeit des Prostatakarzinoms während der Östrogenlangzeittherapie stellt sich bei den in diesem Rahmen untersuchten Patienten frühestens nach einer 2 1/2 Jahre dauernden Östrogentherapie erkennbar ein. Hochdifferenzierte Prostatakarzinome sind gegenüber den von vornherein weniger hormonempfindlichen mitteldifferenzierten (3 von 23 = 13%), niederdifferenzierten (1 von 24 = 4,16%) und anaplastischen (1 von 9 = 11,1%) Tumoren am häufigsten (7 von 24 = 37,5%) sichtbar betroffen.

b) Der rektale Tastbefund des Prostatakarzinoms unter Berücksichtigung verschiedener Differenzierungsgrade und seine Veränderung unter antiandrogener Behandlung

vor Therapiebeginn

Bei 311 Prostatakarzinomen liegen aus der Zeit vor Therapiebeginn rektale Tastbefunde vor, die Angaben über die Größe und Abgrenzbarkeit der Vorsteherdrüse enthalten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 zusammengefaßt. Bei Umrechnung dieser Er-

Tastbefund bei 311 Prostatakarzinomen vor Therapiebeginn

Differenzierungsgrad	I	II	III	IV
Zahl der auswertbaren Fälle	79	101	90	41
unauffällige Prostata	11	6	—	1
suspekte Prostata	71	95	90	41
suspekt - abgrenzbar	48	55	34	18
klein	31	32	12	6
dabei: mittelgroß	14	19	13	6
groß	3	4	9	6
suspekt - schlecht abgrenzbar	15	19	21	10
suspekt - nicht abgrenzbar	5	21	35	12

Tabelle 13

gebnisse in Prozentzahlen ergibt sich das in Abbildung 2 dargestellte Bild (siehe nächste Seite). Aus der Aufstellung ist sehr deutlich ablesbar, daß hochdifferenzierte Karzinome am seltensten von der Norm abweichende Tastbefunde aufweisen. So

wird bei der rektalen Untersuchung eine unauffällige Prostata im Differenzierungsgrad I in 14 Prozent, im Differenzierungsgrad II in etwa 6 Prozent, bei niederdifferenzierten Tumoren nie und im Differenzierungsgrad IV in 2,3 Prozent der jeweils auswertbaren Fälle gefunden. Auch ist eine suspekta, aber gut

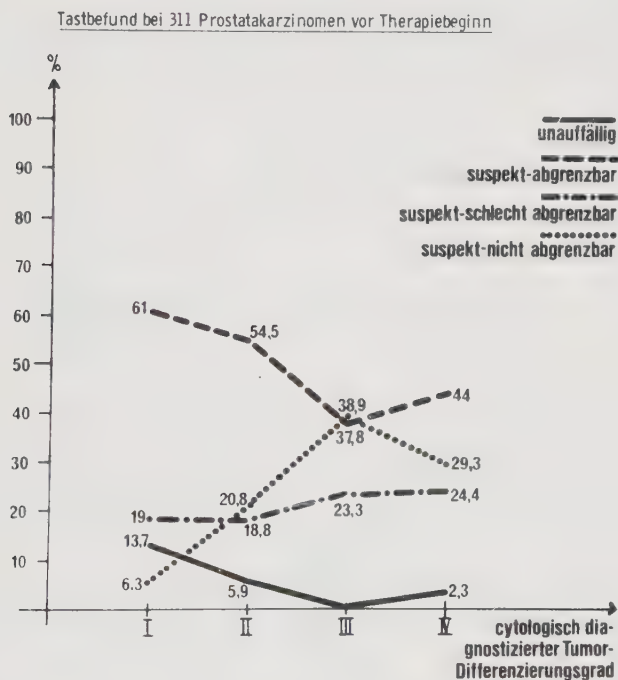


Abb. 2

abgrenzbare Vorsteherdrüse bei höher differenzierten Prostatakarzinomen (I, II) häufiger als bei anaplastischen und vor allem

niederdifferenzierten Tumoren zu diagnostizieren. Suspekt-schlecht-abgrenzbare und besonders suspekt-nicht-abgrenzbare Vorsteherdrüsen kommen andererseits im Differenzierungsgrad III und IV mit jeweils etwa 50 Prozent der Fälle deutlich häufiger vor als bei höher differenzierten Tumoren. Niederdifferenzierte Karzinome zeigen dabei am häufigsten eine suspekte, nicht abgrenzbare Prostata. Gliedert man die Fälle mit einer suspekt-abgrenzbaren Prostata nach der Größe der Tumoren weiter auf, so läßt sich das entstandene Bild ergänzen. Die in Prozentzahlen umgerechneten Ergebnisse sind in Abbildung 3 dargestellt.

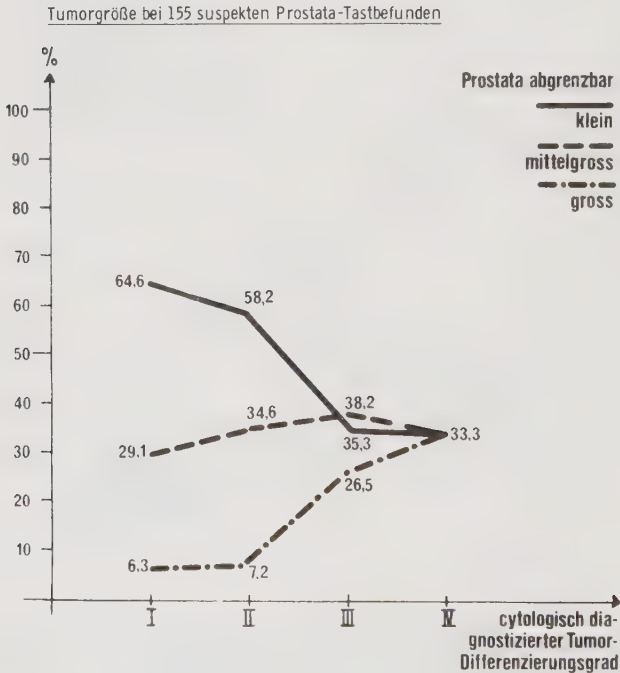


Abb. 3

Unter den suspekt-abgrenzbaren Vorsteherdrüsen werden bei hoch- und mitteldifferenzierten Karzinomen eher kleinere Drüsen gefunden als bei niederdifferenzierten und anaplastischen Prostatakarzinomen.

Die Konsistenz der Prostata - vor Therapiebeginn

In allen Differenzierungsgraden herrscht die derbe bis harte Konsistenz des Prostatagewebes vor. Vor allem bei Differenzierungsgrad-III-Tumoren trifft man jedoch mit einem Drittel der Fälle am häufigsten ein besonders hartes Prostatagewebe an. Für alle anderen Tumorgrade liegt der Anteil dieses Befundes am auswertbaren Untersuchungsmaterial nahezu gleichmäßig bei 14 Prozent. Eine prallelastische Konsistenz der Vorsteherdrüse zeigt sich nur bei einigen wenigen Patienten mit einem anaplastischen Prostatakarzinom.

Änderungen des Tastbefundes während der ersten 6 Behandlungsmonate gegenüber den Befunden vor Therapiebeginn

Bei 82 Prostatakarzinomen ist unter den gewählten Bedingungen die Suche nach Wandlungen des Tastbefundes gegenüber den Befunden vor Therapiebeginn möglich. Veränderungen der Größe, der Abgrenzbarkeit und der Konsistenz können in den verschiedenen Differenzierungsgraden für einzelne Fälle gesichert werden. Eine Übersicht gibt Tabelle 14 (siehe nächste Seite).

Die Abbildungen 4 und 5 stellen den prozentualen Anteil der verschiedenen Veränderungen in den einzelnen Differenzierungsgraden dar (siehe Seite 71 und 72).

Größenveränderungen der Prostata nach Beginn der Östrogenbehandlung

Eine Größenzunahme der Prostata in den ersten sechs Monaten nach Therapiebeginn ist bei hochdifferenzierten Karzinomen nie erkennbar. Entsprechend einer mit der Entdifferenzierung

Änderung des Tastbefundes bei 82 Prostatakarzinomen in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad 6 Monate nach Therapiebeginn

Differenzierungsgrad	I	II	III	IV
Zahl der auswertbaren Fälle	10	28	30	14
Größenzunahme	—	1	3	3
Größenabnahme	2	6	12	4
verbesserte Abgrenzbarkeit	1	3	2	3
verminderte Abgrenzbarkeit	5	11	12	5
Konsistenzabnahme	2	11	8	2
Konsistenzzunahme	6	4	1	—

Tabelle 14

der Tumoren zunehmenden Häufigkeit wird sie bei anaplastischen Karzinomen mit etwa 21 Prozent der jeweils untersuchten Prostatakarzinome am häufigsten ermittelt.

Die Größenabnahme wird in allen Differenzierungsgraden gefunden. Besonders oft (40%) zeigt sie sich in der Gruppe der niederdifferenzierten Karzinome. Auch anaplastische Tumoren weisen diese Veränderung häufiger (28,5%) auf als hoch- und middeldifferenzierte Prostatakarzinome, für die mit 20 Prozent bzw. 21,4 Prozent keine deutlichen Unterschiede zu ermitteln sind.

Veränderungen der Abgrenzbarkeit der Prostata nach Beginn der Östrogenbehandlung

Einflüsse einer Hormonbehandlung auf die Abgrenzbarkeit der

Änderung des Tastbefundes bei 82 Prostatakarzinomen in Abhängigkeit vom
Differenzierungsgrad 6 Monate nach Therapiebeginn

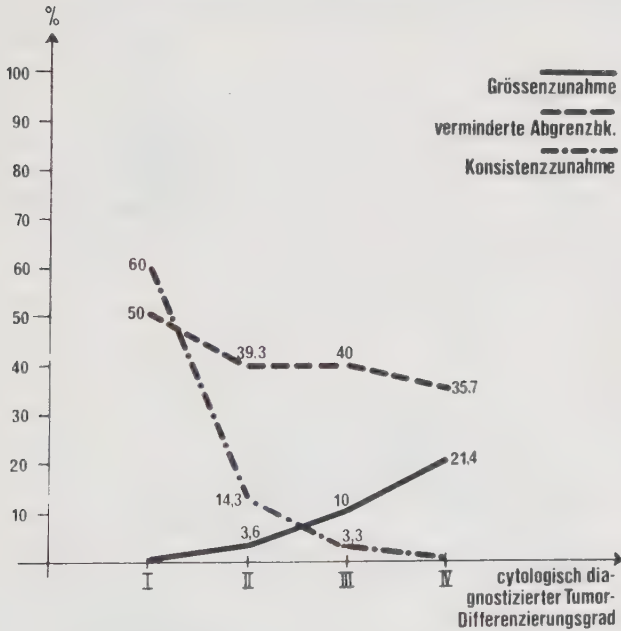


Abb. 4

Vorsteherdrüse sind ebenfalls bemerkbar. Eine Verbesserung der Abgrenzbarkeit ist bei den Differenzierungsgraden III und IV unterschiedlich stark ausgeprägt. Im Tumorgrad III zeigt sich die verbesserte Abgrenzbarkeit nur in etwa 7 Prozent, im Tumorgrad IV dagegen in 21 Prozent der Fälle. Bei hoch- und mitteldifferenzierten Karzinomen findet man lediglich in jeweils etwa 10 Prozent der Fälle die Verbesserung

der Abgrenzbarkeit.

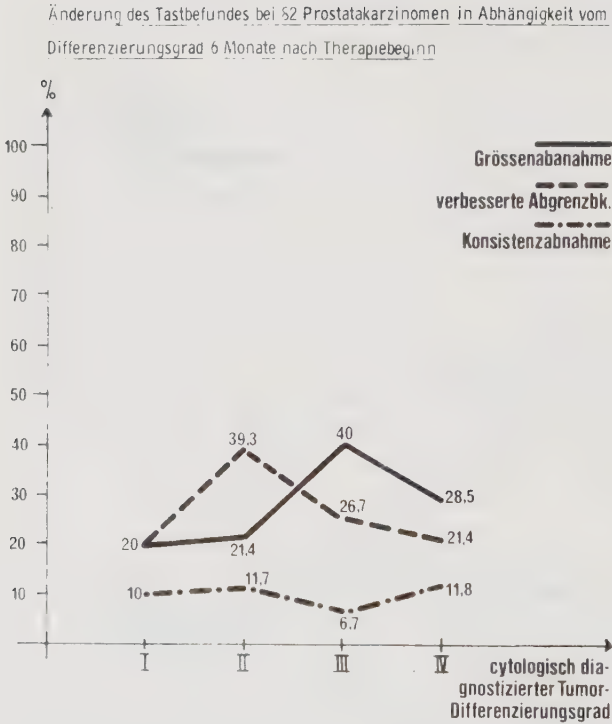


Abb. 5

Die Verminderung der Abgrenzbarkeit während der ersten sechs Behandlungsmonate kann mit 50 Prozent (5 von 10 Fällen) der Fälle am deutlichsten in der Gruppe der hochdifferenzierten Karzinome nachgewiesen werden. Mittel- und niederdifferenzierte Tumoren erlauben mit 39 bzw. 40 Prozent keine klare Unterscheid-

dung. Nur wenig seltener lassen die anaplastischen Tumoren mit 36 Prozent der untersuchten Fälle die verminderte Abgrenzbarkeit in dieser Behandlungsphase erkennen.

Veränderungen der Konsistenz der Prostata nach Beginn der Östrogenbehandlung

Die Behandlung des Prostatakarzinoms kann ebenfalls zu Änderungen der Konsistenz der Vorsteherdrüse führen. Eine Konsistenzzunahme ist mit 60 Prozent der Fälle besonders oft im Differenzierungsgrad I zu finden. Mit zunehmender Entdifferenzierung der Tumoren nimmt die Häufigkeit einer erkennbaren Konsistenzzunahme bis auf null Prozent bei den anaplastischen Tumoren ab. Die Konsistenzzunahme läßt sich oft schon in den ersten Wochen nach Therapiebeginn beobachten.

Die Konsistenzabnahme ist in allen Differenzierungsgraden anzutreffen. Bei anaplastischen Tumoren zeigt sie sich mit 12 Prozent der Fälle am seltensten. Bei mitteldifferenzierten Karzinomen ist sie mit 39 Prozent am häufigsten erkennbar. Differenzierungsgrad-III-Tumoren werden häufiger (26,7%) als hochdifferenzierte Karzinome (20%) betroffen.

Veränderungen des rektalen Tastbefundes während der Östrogenlangzeittherapie

Änderungen des rektalen Palpationsbefundes im Verlauf einer Langzeittherapie sind in dem vorhandenen Krankengut nur schwierig zu bestimmen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung, in die 70 Fälle mit mehreren, zeitlich meist sechs Monate oder länger voneinander getrennten Befunden aufgenommen werden, sind in Tabelle 15 zusammengefaßt (siehe nächste Seite).

Auch hier erfolgt zusätzlich eine Darstellung des prozentualen Vorkommens der einzelnen Veränderungen in den verschiedenen Differenzierungsgraden (siehe Abb. 6 und 7 Seite 75 bzw. 76).

Änderung des Tastbefundes bei 70 Prostatakarzinomen unter Östrogenlangzeittherapie

Differenzierungsgrad	I	II	III	IV
Zahl der auswertbaren Fälle	10	21	29	10
Größenzunahme	—	1	6	1
Größenabnahme	—	3	4	1
verbesserte Abgrenzbarkeit	—	8	2	2
verminderte Abgrenzbarkeit	1	3	6	3
Konsistenzabnahme	3	11	5	1
Konsistenzzunahme	4	3	3	2

Tabelle 15

Veränderungen der Größe der Prostata während der Östrogenlangzeittherapie

Eine Größenzunahme findet sich bei den niedriger differenzierten Tumoren (III, IV) häufiger als bei den höher differenzierten (I, II). Während im Differenzierungsgrad I die Größenzunahme nie erkennbar ist, wird sie im Differenzierungsgrad III mit etwa 21 Prozent am deutlichsten sichtbar.

Die Größenabnahme der Vorsteherdrüse ist bei hochdifferenzierten Karzinomen in keinem Fall zu diagnostizieren. Bei mitteldifferenzierten Tumoren (14,3%) wird sie geringfügig häufiger als bei niederdifferenzierten (13,8%) oder anaplastischen Karzinomen (10%) beobachtet.

Änderung des Tastbefundes bei 70 Prostatakarzinomen unter Östrogen-
Langzeittherapie

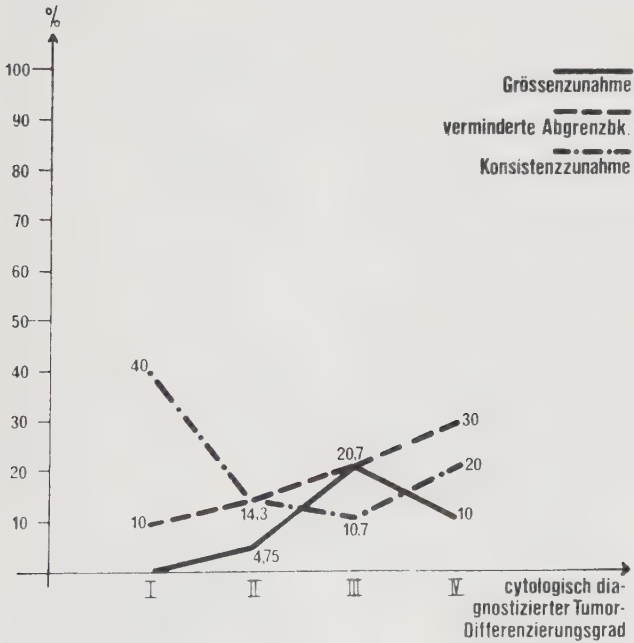


Abb. 6

Veränderungen der Abgrenzbarkeit der Prostata während der
Östrogenlangzeittherapie

Mit zunehmender Entdifferenzierung der Karzinome nimmt die Verminderung der Abgrenzbarkeit im Verlauf einer Langzeittherapie von 10 Prozent im Differenzierungsgrad I, 14,3 Prozent im Differenzierungsgrad II, 20,7 Prozent im Differenzie-

Änderung des Tastbefundes bei 70 Prostatakarzinomen unter Östrogen-
Langzeittherapie

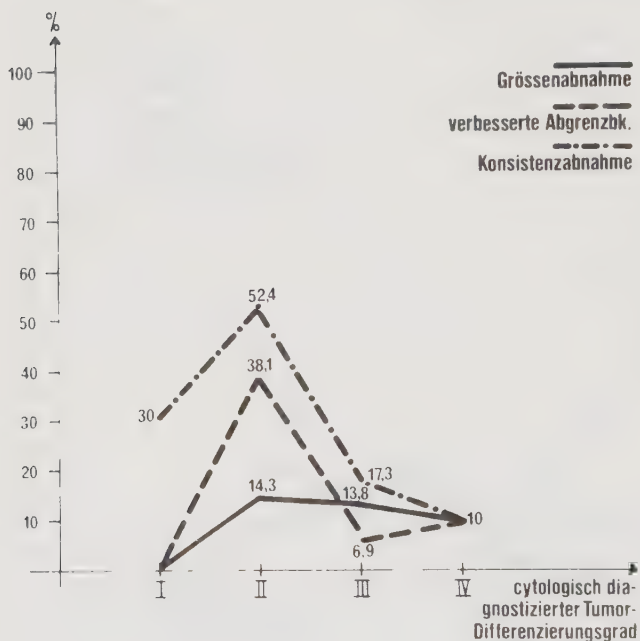


Abb. 7

rungsgrad III auf 30 Prozent im Differenzierungsgrad IV zu. Die Verbesserung der Abgrenzbarkeit zeigt sich mit 38,1 Prozent der Fälle vor allem in der Gruppe der mitteldifferenzierten Tumoren. Bei hochdifferenzierten Karzinomen kann während einer Östrogenlangzeittherapie nie eine Verbesserung der Abgrenzbarkeit festgestellt werden. Im Differenzierungs-

grad IV kommt diese häufiger (1 von 10 Fällen = 10%) als im Differenzierungsgrad III (2 von 29 Fällen = 6,9%) vor.

Veränderungen der Konsistenz der Prostata während der Östrogenlangzeittherapie

Zu einer Zunahme der Konsistenz kommt es am häufigsten (40%) im Differenzierungsgrad I. Für mittel- bzw. niederdifferenzierte Prostatakarzinome sind mit 14,3 bzw. 10,7 Prozent keine deutlichen Unterschiede aufzudecken. Bei Differenzierungsgrad-IV-Tumoren ist die Konsistenzzunahme in einem Fünftel der Fälle vorhanden.

Die Konsistenzabnahme stellt sich im Differenzierungsgrad II mit 52,4 Prozent am häufigsten ein. Hochdifferenzierte Karzinome sind mit 30 Prozent häufiger als niederdifferenzierte (17,3%) oder anaplastische Tumoren (10%) betroffen.

Fehlende Änderung des Rektalbefundes bei 70 cytologisch diagnostizierten Prostatakarzinomen unter Östrogenlangzeittherapie

Bei einem Großteil der Patienten sind Änderungen des rektalen Tastbefundes nicht erkennbar. Die Ergebnisse sind aus der folgenden Tabelle 16 zu ersehen.

Fehlende Änderung des Rektalbefundes bei 70 cytologisch diagnostizierten Prostatakarzinomen unter Östrogenlangzeittherapie

Differenzierungsgrad	I	II	III	IV
Zahl der auswertbaren Fälle	10	21	29	10
Größe	10 (100%)	17 (81,0%)	19 (65,5%)	8 (80,0%)
Abgrenzbarkeit	9 (90,0%)	10 (48,0%)	21 (72,5%)	5 (50,0%)
Konsistenz	3 (30,0%)	7 (33,3%)	21 (72,5%)	7 (70,0%)

c) Metastasenhäufigkeit unter Berücksichtigung verschiedener cytologischer Differenzierungsgrade beim Prostatakarzinom

Die Untersuchung beschränkt sich - wie bereits berichtet - auf die Dokumentation der Angaben, die aus den Unterlagen über die Metastasierung der Prostatakarzinome zu ermitteln waren. Groß ist die Zahl der Fälle, bei denen keinerlei Aussagen über vorhandene bzw. nicht vorhandene Metastasen vorliegen! Bei Bezugnahme auf die Summe aller Fälle ergibt sich folgendes Bild: (siehe Tab. 17 bzw. Abb. 8 nächste Seite):

Metastasenhäufigkeit bei 376 cytologisch diagnostizierten Prostatakarzinomen in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad

Differenzierungsgrad	I	II	III	IV
Zahl der auswertbaren Fälle	88	144	102	42
Fälle ohne Angaben	73	102	45	23
Fälle mit Angaben - Auswertung	15	42	57	19
Angabe : keine Metastasen	12	26	20	5
Verdacht auf Metastasen	3	7	16	4
Metastasen nachgewiesen	-	9	21	10

Tabelle 17

Im Differenzierungsgrad I kommt kein einziger Fall mit einer gesicherten Metastasierung vor. In 20 Prozent der in diese Gruppe einzuordnenden Karzinome muß allerdings der Verdacht auf das Vorhandensein von Tochtergeschwülsten geäußert werden. Der Nach-

Metastasenhäufigkeit bei 376 cytologisch diagnostizierten Prostatakarzinomen
in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad

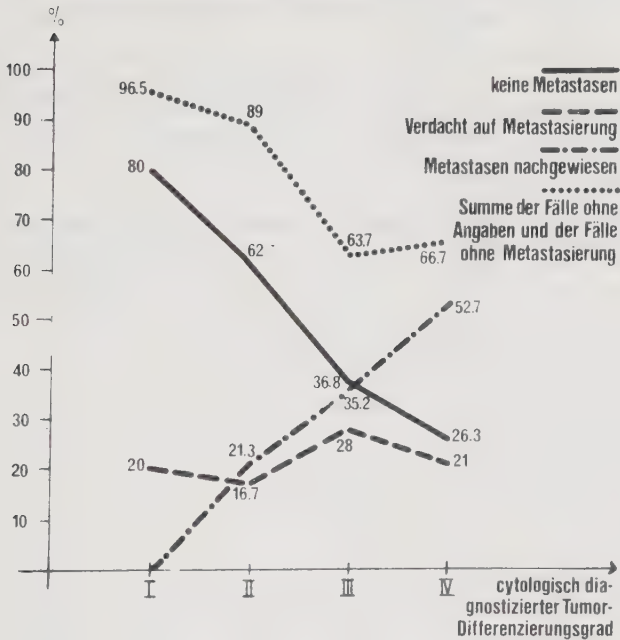


Abb. 8

weis einer deutlichen Zunahme der Metastasenhäufigkeit bei der Entdifferenzierung der Tumoren ist möglich. Anaplastische Prostatakarzinome führen am häufigsten (52,7%) zu einer sichtbaren Metastasenbildung. Der Verdacht auf eine Metastasierung wird im Differenzierungsgrad I in 20 Prozent, im Differenzierungsgrad II in 16,7 Prozent, im Differenzierungsgrad III in 28 Prozent und im Differenzierungsgrad IV in 21 Prozent ausgesprochen. Die wenigen Fälle mit Angaben über den Charakter der Karzinommetastasen scheinen die Beobachtung zu bestätigen, daß das Prostatakarzinom vorwiegend osteoplastische Knochenmetastasen ab-

siedelt. Auch bei Primärtumoren, die nach Aussage des Tastbefundes die Grenzen der Prostata noch nicht überschritten haben, wird - allerdings nur selten - die Metastasierung beobachtet.

d) Beziehung zwischen klinischem Stadium und Differenzierungsgrad des Prostatakarzinoms - vor und während der Östrogenbehandlung

Nur verhältnismäßig selten wird die genaue Größe eines Tumorknotens beschrieben. Bei der Entscheidung über die Einordnung

Die Stadieneinteilung bei 311 Prostatakarzinomen vor Therapiebeginn

Differenzierungsgrad	I	II	III	IV
Zahl der auswertbaren Fälle	79	101	90	41
Stadium A	24 (30, 3%)	18 (17, 8%)	—	3 (7, 3%)
Stadium B	50 (63, 3%)	63 (62, 4%)	29 (32, 2%)	17 (41, 4%)
Stadium C	5 (6, 4%)	9 (8, 9%)	40 (44, 5%)	3 (7, 3%)
Stadium D	—	11 (10, 9%)	21 (23, 3%)	18 (44, 0%)

Tabelle 18

eines Falles in das Stadium A oder das Stadium B muß deshalb - dem Prinzip folgend, daß bei unklaren Befunden grundsätzlich die klinisch ungünstigere Situation anzunehmen ist - dem Stadium B oft der Vorzug gegeben werden. Die für diese Stadien vorliegen-

den Ergebnisse sind besonders kritisch zu bewerten! Die Beurteilung der Stadium-C- und vor allem der Stadium-D-Fälle bereitet andererseits keine Schwierigkeiten.

Die Ergebnisse der Auswertung sind in den Tabellen 18 und 19 zusammengestellt (siehe Seite 80 bzw. 81).

Die Stadieneinteilung bei 82 Prostatakarzinomen unter Östrogenbehandlung

Differenzierungsgrad	I	II	III	IV
Zahl der auswertbaren Fälle	11	27	30	14
Stadium A	3 (27, 2%)	—	1 (3, 3%)	—
Stadium B	7 (63, 6%)	15 (55, 5%)	5 (16, 6%)	1 (7, 1%)
Stadium C	1 (9, 2%)	7 (25, 9%)	13 (43, 3%)	6 (42, 9%)
Stadium D	—	5 (18, 6%)	11 (36, 8%)	7 (50, 0%)

Tabelle 19

Die Größe der Vorsteherdrüsen nimmt mit zunehmender Entdifferenzierung der Prostatakarzinome zu. Im Differenzierungsgrad III lassen sich bei den untersuchten Patienten nie Tumoren finden, die kleiner als ein Kirschkern sind. Vor der Therapie ist ein lokales Größenwachstum der Prostata in die Umgebung der Vorsteherdrüse vor allem bei niederdifferenzierten Karzinomen diagnostizierbar. Unter der Behandlung verschwindet allerdings dieser deutliche Unterschied zumindest den anaplastischen Tumoren gegenüber. Während der Östrogentherapie werden in den Differenzierungsgraden II, III und IV häufiger als vor Behandlungsbeginn

Stadium-D-Fälle gefunden. Die Zuordnung zu den anderen Stadien ist demzufolge seltener vorzunehmen.

e) Verhalten der Serumphosphatasen - unter Berücksichtigung des Differenzierungsgrades vor und nach Beginn der Östrogenbehandlung

vor Therapiebeginn:

Bei 135 Prostatakarzinomfällen sind die Angaben über die alkalischen, gesamtsauren und prostataspezifischen Serumphosphatasen vorhanden. Karzinome mit normalen Phosphatasenwerten, mit der Erhöhung nur einer Serumfraktion und mit der Erhöhung mehrerer Werte werden voneinander unterschieden. Die Ergebnisse der Untersuchung sind in Tabelle 20 zusammengefaßt.

Phosphatasenwerte bei 135 cytologisch diagnostizierten Prostatakarzinomen vor Behandlungsbeginn

Differenzierungsgrad		I	II	III	IV
Zahl der auswertbaren Fälle		32	36	48	19
alle Werte normal		17	22	19	10
Erhöhung nur eines Wertes		7	6	10	1
dabei	alkalische Ph.	5	3	7	1
	ges. saure Ph.	1	3	2	-
erhöht:	prost. sp. Ph.	1	-	1	-
Erhöhung mehrerer Werte		8	8	19	8

Tabelle 20

Am häufigsten (61%) werden demnach normale Phosphatasenwerte bei den mitteldifferenzierten Karzinomen gefunden; hochdifferenzierte Prostatakarzinome und anaplastische Tumoren zeigen mit

53 Prozent bzw. 52,7 Prozent keine deutlichen Unterschiede.

Am seltensten (39,6%) kommen normale Serumphosphatasenwerte im Differenzierungsgrad III vor.

Hinsichtlich der Erhöhung nur einer Serumfraktion lassen sich für hoch-, mittel- und niederdifferenzierte Tumoren mit 21,8, 16,6 und 20,8 Prozent keine großen Unterschiede feststellen. Anaplastische Tumoren zeigen dieses Ereignis (1 von 19 Fällen = 5,3%) deutlich seltener.

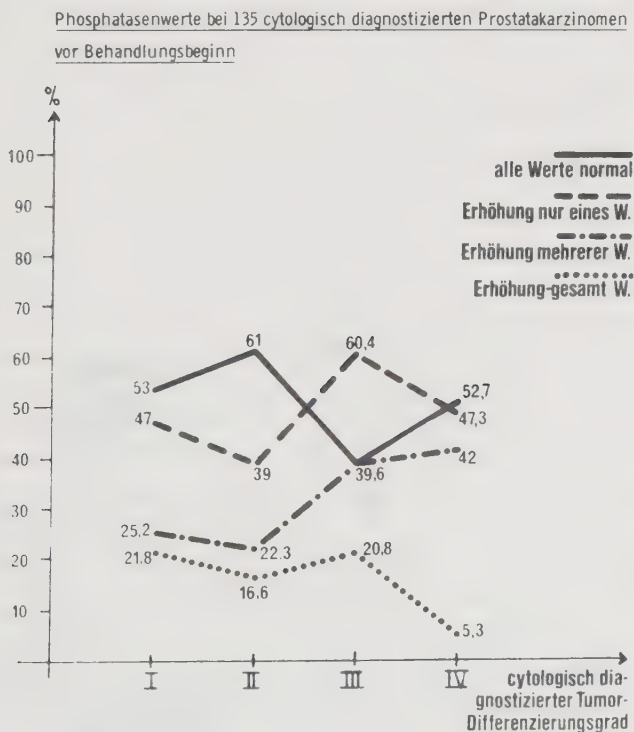


Abb. 9

Die gleichzeitige Erhöhung der alkalischen, der gesamtsauren und der prostataspezifischen Serumphosphatasen ist im Differen-

zierungsgrad III und IV mit 39,6 bzw. 42 Prozent deutlich häufiger als im Differenzierungsgrad I und II mit 25,2 bzw. 22,3 Prozent zu finden. Die Erhöhung aller Werte läßt sich dabei ausschließlich im Differenzierungsgrad III und IV bei 57 bzw. 70 Prozent der Patienten mit ebenfalls vorhandener, ausgedehnter d.h. deutlicher Knochenmetastasierung des Karzinoms in Verbindung bringen.

Als ein Überschreiten der Normgrenze durch nur zwei der drei Serumphosphatasen wird in allen Tumorgraden am häufigsten eine gemeinsame Erhöhung der gesamtsauren und prostatapsezifischen

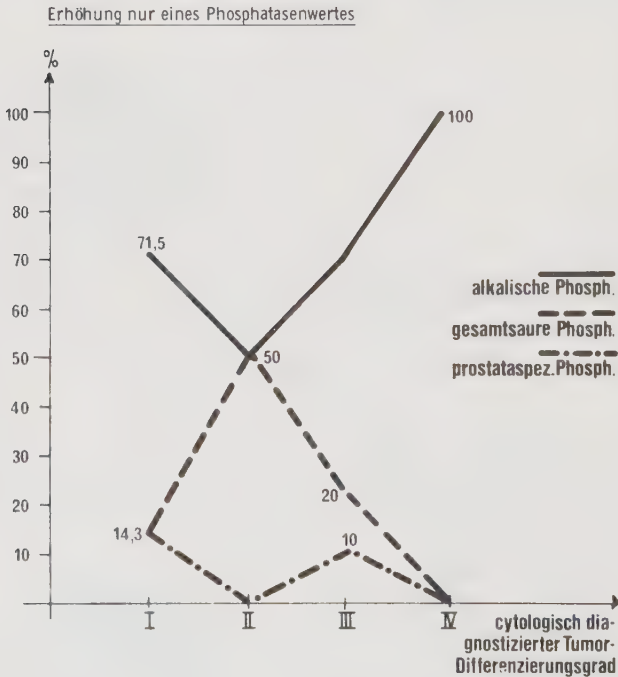


Abb. 10

Phosphatasen gefunden. Aber auch die gemeinsame Erhöhung der alkalischen und der gesamtsauren oder der prostataspezifischen Phosphatasen in Verbindung mit einer normalen dritten Enzymfraktion kommt in allen Differenzierungsgraden vor.

Bei 24 Fällen (siehe Tab. 20) liegt nur einer der drei Phosphatasenwerte nicht innerhalb des Normbereiches. Abbildung 10 (siehe Seite 84) gibt Auskunft darüber, wie oft die einzelnen Serumphosphatasen für sich allein in den verschiedenen Differenzierungsgraden erhöht sind.

Die Aktivität der alkalischen Phosphatase kann im Rahmen dieser Untersuchung am häufigsten als vermehrt diagnostiziert werden. Die prostataspezifische Phosphatase zeigt sich am seltensten pathologisch verändert.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß die Erhöhung der Serumphosphatasen vor allem bei niederdifferenzierten und anaplastischen Tumoren gefunden wird. In diesen Gruppen werden - wie eine genauere Durchsicht ergibt - auch die höchsten Serumspiegel verzeichnet. Bewertet man die Gesamtzahl der Befunde mit erhöhten Phosphatasen, so weisen die niederdifferenzierten Karzinome am häufigsten gesteigerte Serumphosphatasenwerte auf. Aber vor allem bei anaplastischen Tumoren überschreiten mehrere Phosphatasen gleichzeitig den Normbereich.

Das Verhalten der Phosphatasen unter einer antiandrogenen Therapie des Prostatakarzinoms

Die Einteilung von 61 cytologisch gesicherten Prostatakarzinomen, bei denen nach Therapiebeginn die Serumphosphatasenwerte bestimmt wurden, erfolgt wiederum anhand der vorliegenden Befunde (siehe Tabelle 21 nächste Seite). Es ergibt sich folgendes Bild (siehe auch Abb. 11 Seite 87).

Nach Therapiebeginn, wobei der Zeitpunkt der Phosphatasenbestimmung zwischen wenigen Tagen und in Einzelfällen mehreren Jahren schwankt, werden in der Gruppe der hochdifferenzierten Karzinome weitgehend (91%) normale Phosphatasen angetroffen.

Normalwerte sind bei mitteldifferenzierten Karzinomen in etwa zwei Drittel und bei niederdifferenzierten Karzinomen in 41 Prozent der Fälle diagnostizierbar. Bei Patienten mit einem anaplastischen Tumor werden niemals Normalwerte gesehen.

Phosphatasenwerte bei 61 cytologisch gesicherten Prostatakarzinomen
nach Therapiebeginn

Differenzierungsgrad		I	II	III	IV
Zahl der auswertbaren Fälle		11	26	17	7
alle Werte normal		10	17	7	—
Erhöhung nur eines Wertes		1	5	3	2
dabei	alkalische Ph.	—	3	3	2
	ges. saure Ph.	1	1	—	—
erhöht:	prost. sp. Ph.	—	1	—	—
Erhöhung mehrerer Werte		—	4	7	5

Tabelle 21

Sowohl die Erhöhung nur eines Phosphatasenwertes als auch die gleichzeitige Erhöhung mehrerer Serumphosphatasen wird mit zunehmender Entdifferenzierung der Prostatakarzinome häufiger beobachtet. Im Differenzierungsgrad I ist dabei höchstens eine der drei Serumphosphatasen erhöht.

Vergleich der Serumphosphatasenwerte aus der Zeit vor und nach Therapiebeginn

Bei der Gegenüberstellung der Untersuchungsergebnisse aus der Zeit vor und nach Therapiebeginn werden Unterschiede im Verhalten der Serumphosphatasen erkennbar. Im Differenzierungsgrad I kommt es unter der Therapie besonders deutlich zu einem Abfall erhöhter Phosphatasenwerte in den Normbereich. Bei mittel- und

niederdifferenzierten Tumoren sind Veränderungen dieser Art kaum erkennbar. Bei anaplastischen Karzinomen wird sogar gegenüber der Zeit vor dem Behandlungsbeginn ein größerer Prozentsatz erhöhter Phosphatasen verzeichnet. Im Differenzierungsgrad II nimmt

Phosphatasenwerte bei 61 cytologisch gesicherten Prostatakarzinomen
nach Therapiebeginn

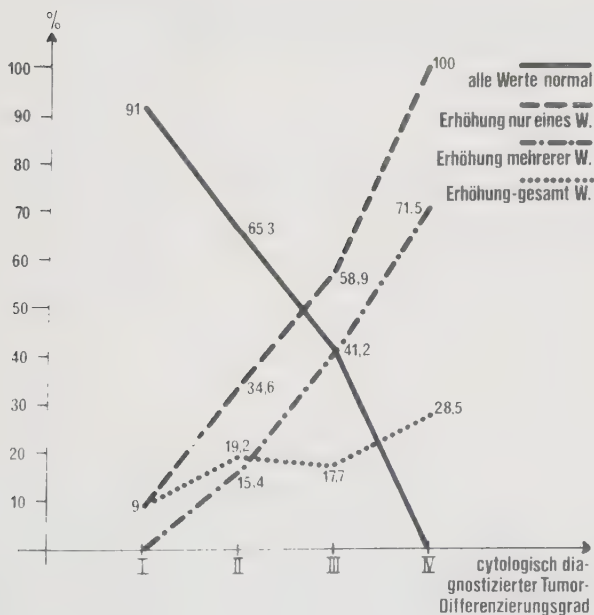


Abb. 11

die Zahl der Fälle mit der Erhöhung nur eines Wertes unter der Therapie zu, die Zahl der Fälle mit der Erhöhung mehrerer Werte hingegen ab. Dabei ist bei Prostatakarzinomen mit nur einem erhöhten Enzymwert fast immer die alkalische Phosphatase betroffen. Vor der Behandlung vermehrte prostataspezifische Phosphatasen fallen andererseits oftmals in den Normbereich ab. Untersucht man

die einzelnen Krankengeschichten lediglich im Hinblick auf eine solche Zunahme der alkalischen Phosphatase und einen Abfall der prostataspezifischen und gesamt-sauren Phosphatasen, so zeigt sich, daß diese als günstig bewerteten Änderungen der Enzym-spiegel (siehe Phosphatasen - allgemeiner Teil) in allen Differenzierungsgraden vorkommen.

Typische Reaktion der Serumphosphatasenwerte bei 85 cytologisch diagnostizierten Prostatakarzinomen innerhalb der ersten 12 Monate nach Beginn der Östrogenbehandlung

Differenzierungsgrad	I	II	III	IV
Zahl der auswertbaren Fälle	11	24	34	16
Fälle mit typischen Veränderungen	5 (45,4%)	9 (37,5%)	12 (38,2%)	3 (18,8%)

Tabelle 22

In Tabelle 22 sind die entsprechenden Fälle zusammengestellt. Veränderungen im Sinne der Auswertung werden am häufigsten bei hochdifferenzierten Prostatakarzinomen (45,4%) und am seltensten bei anaplastischen Tumoren (18,8%) gefunden. Für mittel- und niederdifferenzierte Karzinome lassen sich mit 37,5 bzw. 38,2 Prozent keine deutlichen Unterschiede aufzeigen.

f) Miktionsbeschwerden unter Berücksichtigung des Differenzierungsgrades vor und nach Beginn der Östrogentherapie vor Therapiebeginn:

Bei der Bewertung der Miktionsbefunde von 276 unbehandelten Prostatakarzinomträgern lassen sich Fälle ohne, mit nur geringen

oder aber starken Miktionsbeschwerden voneinander unterscheiden. Die anhand dieser Einteilung vorgenommene Untersuchung ergibt die in Tabelle 23 zusammengefaßten Ergebnisse.

Miktionsbeschwerden bei 276 cytologisch diagnostizierten Prostatakarzinomen
vor Beginn der Östrogenbehandlung

Differenzierungsgrad	I	II	III	IV
Zahl der auswertbaren Fälle	71	80	86	39
keine Miktionsbeschwerden	30	27	26	10
geringe Miktionsbeschwerden	9	11	9	8
starke Miktionsbeschwerden	32	42	51	21

Tabelle 23

Daraus lassen sich die in Abbildung 12 (siehe nächste Seite) dargestellten Prozentverhältnisse errechnen.

Der Anteil der Patienten, bei denen keine Miktionsbeschwerden diagnostiziert werden, sinkt von 42,2 Prozent im Differenzierungsgrad I über 33,8 bzw. 30,2 Prozent bei mittel- bzw. nieder differenzierten Prostatakarzinomen auf 25,6 Prozent im Differenzierungsgrad IV ab.

Geringe Miktionsbeschwerden lassen sich bei hoch-, mittel und nieder differenzierten Karzinomen annähernd gleich oft nachweisen (siehe Tabelle 23). Bei anaplastischen Tumoren sind sie mit 20,5 Prozent um durchschnittlich 8 Prozent häufiger zu finden.

Starke Miktionsbeschwerden können bei den niederer differenzierten Karzinomen etwas häufiger beobachtet werden als bei höher

differenzierten Tumoren (siehe Tabelle 23). Am stärksten ist mit fast 60 Prozent der Fälle der Differenzierungsgrad III betroffen.

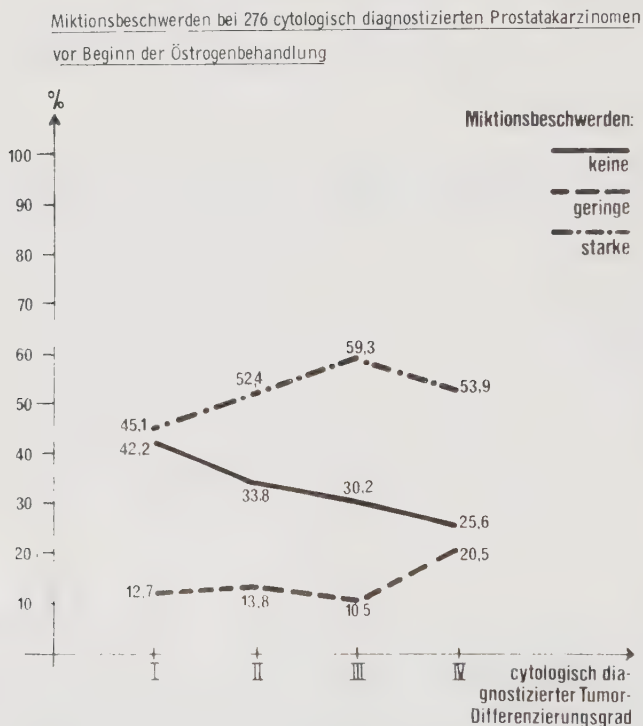


Abb. 12

Damit zeigt sich, daß durchschnittlich zwei Drittel aller Prostatakarzinomträger über Miktionsbeschwerden klagen.

Auch für die bei einzelnen Patienten erwähnten Restharmengen lassen sich ähnliche Verhältnisse wie bei den Miktionsbefunden erkennen. Restharmengen über 50 ml sind vor allem im Differenzierungsgrad III und etwas weniger häufig im Differenzierungsgrad IV feststellbar. Bei hochdifferenzierten Karzinomen findet man nur Werte unter 50 ml.

Vergleich mehrerer Miktionsbefunde bei nicht behandelten Prostatakarzinomen

Bei 24 Prostatakarzinomfällen sind aus der Zeit vor Therapiebeginn mehrere Informationen über die Miktion vorhanden. Der Vergleich der einzelnen Befunde erweist sich als schwierig. Häufig

Änderung des Miktionsbefundes bei 24 unbehandelten Prostatakarzinomen

Differenzierungsgrad	I	II	III	IV
Zahl der auswertbaren Fälle	9	5	7	3
keine Änderung feststellbar	6 (66, 6%)	3 (60, 0%)	5 (71, 4%)	2 (66, 6%)
Zunahme der Beschwerden	2 (22, 2%)	—	2 (28, 6%)	1 (33, 3%)
Abnahme der Beschwerden	1 (11, 2%)	2 (40, 0%)	—	—

Tabelle 24

läßt sich nämlich eine Veränderung zwar vermuten, aber die für eine Bewertung zu allgemeinen Aussagen erlauben keine genaue Festlegung der sich wandelnden Symptomatik. Dieser Umstand ist teilweise für die große Zahl der Fälle verantwortlich, die in die Gruppe der Patienten ohne nachweisbare Änderungen des Miktionsbefundes aufgenommen werden. In derselben Gruppe sind auch die Patienten erfaßt, die nie über Miktionsbeschwerden klagten! Eine Übersicht über die Aufteilung der Fälle gibt Tabelle 24.

Keine Änderung des Miktionsbefundes läßt sich unter den vorliegenden Bedingungen für alle Differenzierungsgrad-Gruppen in durchschnittlich zwei Drittel der Fälle feststellen. Die Zunahme der Beschwerden zeigt sich mit fortschreitender Entdifferenzierung der Karzinome (siehe Tabelle 24) etwas häufiger. Im Differenzierungsgrad II wird dabei im Rahmen der Auswertung des kleinen Krankengutes nie eine Zunahme der Beschwerden beobachtet! Die Abnahme der Miktionsbeschwerden ist lediglich bei hochdifferenzierten (1 von 9 Fällen = 11,2%) und mitteldifferenzierten Karzinomen (2 von 5 Fällen = 40%) nachzuweisen.

Änderung des Miktionsbefundes bei 103 hormonbehandelten Prostatakarzinomträgern

Differenzierungsgrad	I	II	III	IV
Zahl der auswertbaren Fälle	12	37	38	16
keine Änderung feststellbar	5 (41,7%)	10 (27,0%)	19 (50,0%)	6 (37,5%)
Zunahme der Beschwerden	—	4 (10,8%)	4 (10,5%)	3 (18,8%)
Abnahme der Beschwerden	7 (58,3%)	23 (62,2%)	15 (39,5%)	7 (43,7%)

Tabelle 25

Veränderung des Miktionsbefundes unter Östrogenbehandlung

Bei 103 behandelten Prostatakarzinomen können Miktionsbefunde aus der Zeit vor dem Therapiebeginn mit solchen, die im Verlauf

der Behandlung erhoben wurden bzw. mehrere während der Therapie erstellte Befunde miteinander verglichen werden (siehe Tabelle 25 Seite 92).

Keine Änderungen der Beschwerden sind im Differenzierungsgrad I in 41,7 Prozent, im Differenzierungsgrad II in 27 Prozent, im Differenzierungsgrad III in 50 Prozent und im Differenzierungsgrad IV in 37,5 Prozent feststellbar.

Während eine Zunahme der Beschwerden bei hochdifferenzierten Karzinomen nie deutlich vorhanden ist, entspricht sich die Häufigkeit dieser Veränderung bei mitteldifferenzierten und niederdifferenzierten Tumoren mit 10,8 bzw. 10,5 Prozent fast völlig. Am häufigsten (18,8%) weisen anaplastische Karzinome eine Zunahme der Beschwerden auf.

Die Abnahme der Miktionsbeschwerden wird bei höher differenzierten Tumoren häufiger als bei niederer differenzierten Karzinomen erkennbar (siehe Tabelle 25).

g) Altersverteilung und cytologischer Differenzierungsgrad beim Prostatakarzinom

Bei 369 Prostatakarzinomträgern können Beziehungen zwischen dem Alter der Kranken und dem Differenzierungsgrad des Tumors

Altersverteilung bei 369 cytologisch diagnostizierten Prostatakarzinomen
bezogen auf den Differenzierungsgrad des Karzinoms
Angabe in Lebensjahren

Differenzierungsgrad	I	II	III	IV
jüngster Patient	44	51	42	49
ältester Patient	89	87	83	86
Durchschnittsalter	64,3	67,4	68,3	69,1

untersucht werden.

Es ergeben sich die in Tabelle 26 erfaßten Verhältnisse (siehe Seite 93).

Die Auswertung kann keine Korrelation zwischen dem Tumor-differenzierungsgrad und dem Alter des einzelnen Patienten zum Zeitpunkt der Entdeckung des Karzinoms aufdecken. So findet man bei jüngeren und auch bei älteren Männern sowohl besser als auch schlechter differenzierte oder anaplastische Tumoren. Die Mehrzahl der Erkrankten hat bereits das 64. Lebensjahr überschritten.

Das Durchschnittsalter der Patienten mit einem hochdifferenzierten Karzinom liegt mit 64,3 Lebensjahren deutlich niedriger als das der Kranken mit niederer differenzierten Tumoren (siehe Tabelle 26). Je älter die Patienten sind, desto häufiger werden bei den untersuchten Fällen zunehmend niederdifferenzierte Prostatakarzinome diagnostiziert.

E. Diskussion

Die vorliegenden Untersuchungen können vielfach Unterschiede verschieden differenzierter Prostatakarzinome in ihrem klinischen Verhalten aufzeigen. Dabei ist für einen Großteil der statistischen Auswertungen das zur Verfügung stehende Untersuchungsmaterial groß genug, um gültige Aussagen zuzulassen. Es sei aber bereits an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß einzelne Befunde wegen des zu kleinen Krankengutes nur zurückhaltend zu interpretieren sind. Hinzu kommt die Subjektivität der Beurteilung, die eine eindeutige Zuordnung der Befunde oft nicht zuläßt. Die Arbeit beschränkt sich aus diesem Grunde darauf, lediglich Tendenzen bestimmter klinischer Verhaltensweisen des Prostatakarzinoms in den einzelnen Differenzierungsgraden aufzuzeigen.

Mehrere, bezüglich des Differenzierungsgrades gleichlautende cytologische Befunde bei einem Prostatakarzinom lassen sich in höchstens 56 Prozent der untersuchten Fälle (Differenzierungsgrad II) nachweisen. So gut wie nie jedoch weichen die Angaben bei dem gleichen Patienten bei Kontrolluntersuchungen um mehr als einen Tumorgrad voneinander ab. Dies zeigt, daß eine Bestimmung des Differenzierungsgrades auch im cytologischen Ausstrichpräparat möglich ist. Die Befunde unterschiedlicher Differenzierungsgrade bei demselben Patienten sind darauf zurückzuführen, daß in einem Karzinom auch im cytologischen Präparat häufiger verschiedene Differenzierungsgrade vorliegen. Vor allem im Differenzierungsgrad II und auch, weniger deutlich, im Differenzierungsgrad III ist die völlige Übereinstimmung mehrerer cytologischer Befunde häufiger als bei anaplastischen oder gar hochdifferenzierten Prostatakarzinomen zu finden. Die cytologische Einstufung eines hochdifferenzierten Prostatakarzinoms mag - was diese Zahlen vermuten lassen - größere Schwierigkeiten be-

reiten als die Bewertung der wohl deutlicheren Tumorbilder des Differenzierungsgrades II oder III. Auf diesen Sachverhalt wird bei der Besprechung des "eindeutigen cytologischen Befundes" nochmals eingegangen. Die Tatsache, daß niemals ein z.B. anfänglich dem Differenzierungsgrad III oder IV zugeordnetes Karzinom bei einer späteren Untersuchung der Gruppe I zugesprochen wird, läßt die cytologische Befundung als ein recht zuverlässiges Mittel der Erfassung des malignen Prozesses erscheinen. Es ergibt sich aber gleichzeitig aus den soeben beschriebenen Verhältnissen, daß die große Zahl der wenn auch kleinen Verschiebungen in der Bewertung des Tumorgrades die Aussagekraft aller folgenden statistischen Untersuchungen einschränken kann. Diese bauen ja auf der Einordnung der Prostatakarzinom-Fälle in die einzelnen Differenzierungsgradgruppen auf. Aus diesem Grund erfolgte die Einstufung der verschiedenen Karzinome nach dem jeweils niedrigsten vorhandenen Differenzierungsgrad.

Die "Abnahme der Eindeutigkeit des cytologischen Bildes" stellt sich erst im Verlauf einer Östrogenlangzeitbehandlung ein. Höher differenzierte Tumoren zeigen diese Erscheinung, bei der sich der Differenzierungsgrad des Karzinoms im cytologischen Bild zunehmend schwerer beurteilen läßt, häufiger als niedriger differenzierte Prostatakarzinome. Trifft die Hypothese zu, daß diese Veränderung auf den Einfluß der Östrogenbehandlung zurückzuführen ist, so läßt sich daraus eine stärkere Beeinflußbarkeit höher differenzierter als niedriger differenzierter Prostatakarzinome durch die gegengeschlechtliche Therapie ableiten. Die Tatsache, daß diese Erscheinung ausschließlich im Verlauf einer Östrogenbehandlung auftritt, unterstützt die Vorstellung, daß ein Zusammenhang zwischen der Abnahme der Eindeutigkeit des cytologischen Befundes und der Hormontherapie besteht. Das heißt, je stärker der Hormoneffekt im cytologischen Ausstrichpräparat ausgeprägt ist, desto schwieriger ist es, das Karzinom und vor allem seinen Differenzierungsgrad zu bestimmen.

Vergleicht man mehrere histologische Befunde eines Falles im Hinblick auf die Zuordnung des Differenzierungsgrades des Karzinoms, so zeigt sich, daß am häufigsten im Tumorgrad III (43,7%) die Übereinstimmung mehrerer histologischer Befunde zu finden ist. Für alle anderen Differenzierungsgrade lassen sich bei der Auswertung des kleinen Krankengutes (47 Fälle) nur in jeweils einem Drittel der Fälle gleichlautende histologische Bewertungen des Prostatakarzinoms nachweisen. Stellt man aber bei diesem Ergebnis in Rechnung, daß im Differenzierungsgrad IV nur drei Fälle für die Untersuchung zur Verfügung stehen, so spricht dieses Ergebnis nicht gegen die Erfahrungen von WIEDERANDERS (1963), der aufgrund histologischer Untersuchungen des Prostatakarzinoms die Erfahrung äußert, daß höher differenzierte - vor allem mitteldifferenzierte - Tumoren schwerer einstuftbar sind als niederdifferenzierte und anaplastische Karzinome (Wiederanders et al. 1963). Dies entspricht dem cytologischen Befund, denn auch hier finden sich bei hochdifferenzierten Tumoren am seltensten Fälle mit mehreren gleichlautenden Befunden!

Genaue Aussagen über die Häufigkeit der Übereinstimmung zwischen cytologischer und histologischer Diagnose bezüglich des Tumordifferenzierungsgrades lassen sich anhand des vorliegenden Untersuchungsmaterials nicht gewinnen. Zu groß ist die Gruppe der Fälle, bei denen gleichlautende Beurteilungen zwar zu vermuten, nicht aber sicher nachzuweisen sind. FAUL et al. (1973) konnten jedoch bei 91 Kranken mit histologisch und cytologisch nachgewiesenem Prostatakarzinom eine Übereinstimmung zwischen histologischem und cytologischem Differenzierungsgrad in 80,2 Prozent der Fälle beobachten (Faul et al. 1973). Von den Prostatakarzinomen, die cytologisch und histologisch denselben Differenzierungsgrad besitzen, sind vor allem die niederdifferenzierten und auch die anaplastischen Tumoren häufiger betroffen als die höher differenzierten Karzinome. Es ergibt sich aufgrund der vorhandenen Ergebnisse die völlige

Übereinstimmung zwischen cytologischem und histologischem Differenzierungsgrad bei etwa 27 Prozent der Prostatakarzinome. Dieser Durchschnittswert, der auf alle Differenzierungsgradgruppen umgerechnet ist, wird dem wahren Sachverhalt sicher nicht gerecht. Er leitet sich nämlich von der Gesamtzahl der auswertbaren Fälle ab, in die bei der Untersuchung auch die umfangreiche Gruppe der nicht genau zu beurteilenden Prostatakarzinomfälle einbezogen werden mußte. Bekräftigt wird diese Vermutung durch die geringe Zahl der Fälle mit einer deutlichen Abweichung zwischen cytologischem und histologischem Befund. So zeigt sich, daß durchschnittlich nur bei 11 Prozent aller Prostatakarzinome histologisch und cytologisch bestimmter Tumorgrad deutlich, d.h. um mehr als einen Differenzierungsgrad voneinander abweichen. Am häufigsten ist dieser Befund im Differenzierungsgrad IV (20%), am seltensten im Differenzierungsgrad III (6%) anzutreffen. Der beträchtliche Unterschied der Zahl der auswertbaren Fälle im Differenzierungsgrad III bzw. IV mag das Ausmaß der Differenz zwischen niederdifferenzierten und anaplastischen Tumoren beeinflussen. Dennoch ist ihm - wie der Vergleich mit den restlichen Differenzierungsgraden bestätigt - Bedeutung beizumessen. Es ergeben sich nämlich in den Tumorgraden I, II und III bei vergleichbar großem Auswertungsmaterial ebenfalls erkennbare Abweichungen, die eine Sonderstellung des Differenzierungsgrades III wahrscheinlich machen. So darf vermutet werden, daß der Differenzierungsgrad III sowohl bei der cytologischen als auch bei der histologischen Untersuchung am exaktesten zu erfassen ist. Die Diagnose anaplastischer und höher differenzierter Prostatakarzinome scheint demgegenüber schwieriger zu sein. In diesen Differenzierungsgraden werden seltener Übereinstimmungen bzw. häufiger Abweichungen zwischen cytologischem und histologischem Befund festgestellt. Dem Differenzierungsgrad II kommt insofern eine zusätzliche Sonderstellung zu, als hier zwar die beschriebenen Unterschiede zwischen

Histologie und Cytologie deutlich hervortreten, andererseits aber diese mitteldifferenzierten Tumoren am häufigsten bei mehreren cytologischen Untersuchungen übereinstimmend beurteilt werden. Ob dieser Beobachtung klinische Bedeutung zukommt, bleibt unklar.

Der Zusatz zu der cytologischen Bewertung eines Prostatakarzinoms "keine Histologie erforderlich" findet sich mit zunehmender Entdifferenzierung der Tumoren häufiger. So wird im Differenzierungsgrad I nie, im Differenzierungsgrad IV in immerhin 20 Prozent auf die histologische Bestätigung der cytologischen Diagnose ausdrücklich verzichtet. Dies läßt vermuten, daß der Cytologie vor allem die Erfassung eines anaplastischen Tumors häufiger gesichert erscheint als die höher differenzierten Karzinome. Ob diese Situation dem Tumorgeschehen voll gerecht wird, muß zumindest für einen Teil der Fälle bezweifelt werden. Es ist zu bedenken, daß gerade bei anaplastischen Karzinomen besonders oft Abweichungen zwischen cytologischem und histologischem Befund auftreten. Auch der Anteil der anaplastischen Tumoren, die von mehreren cytologischen Befunden übereinstimmend als solche bewertet werden, ist - abgesehen vom Differenzierungsgrad I - geringer als der, der in anderen Tumorgaden zu finden ist. erinnert man sich allerdings der großen Zahl von Prostatakarzinomen, bei denen ein Vergleich zwischen histologischem und cytologischem Befund nicht möglich ist, erhebt sich die Frage, ob dieser Beobachtung überhaupt Bedeutung beikommt. Es ist zumindest aufgrund noch zu besprechender Untersuchungsergebnisse zu vermuten, daß die Cytologie auch den malignen Prozeß anaplastischer Tumoren ziemlich sicher erfaßt.

Bei der Betrachtung der vorliegenden Untersuchungen wird klar, daß die cytologische Untersuchung ebenso wie die Histologie die Diagnose eines Prostatakarzinoms ermöglicht. Die Erkennung niederdifferenzierter Tumoren scheint beiden Methoden die ge-

ringsten Schwierigkeiten zu bereiten. Nur selten weichen cytologische und histologische Beurteilungen des malignen Prozesses deutlich voneinander ab. Da zudem die Cytologie oft viel früher als die Histologie die Diagnose eines Prostatakarzinoms gestattet, kann die transrektale Feinnadelbiopsie, bzw. cytologische Untersuchung der transperinealen Stanzbiopsie bzw. histologischen Untersuchung in ihrer Aussagekraft weitgehend gleichgesetzt werden.

Die für die einzelnen Differenzierungsgrade der Karzinome erkennbaren Unterschiede hinsichtlich ihres cytologischen Hormoneffektes unter antiandrogener Therapie sprechen für sich selbst. Während eine nur geringe Fallzahl, welche für die Überprüfung des Hormoneffektes im ersten Behandlungsjahr zur Verfügung steht, sichere Aussagen erschwert, kommen 69 Prostatakarzinome, die länger als 1 Jahr mit Östrogenen behandelt wurden, zur Auswertung. Hierbei zeigt sich, daß vor allem hoch- und weniger deutlich auch mitteldifferenzierte Tumoren, gemessen am cytologischen Befund, wesentlich eindrucksvoller auf die antiandrogene Therapie reagieren als niederdifferenzierte oder gar anaplastische Karzinome. Bemerkenswert erscheint, daß sich im Differenzierungsgrad IV lediglich ein schlechter Hormoneffekt, nie aber, wie immerhin noch bei 20 Prozent der niederdifferenzierten Tumoren, ein guter oder sehr guter Hormoneffekt nachweisen läßt. Karzinome dieses Differenzierungsgrades dürfen demnach als am wenigsten hormonempfindlich bezeichnet werden. Aber lediglich bei hochdifferenzierten Tumoren ist bei länger dauernder Behandlung so gut wie immer mit dem Erfolg der Östrogentherapie zu rechnen. Schon im Differenzierungsgrad II steht fast jedem erfolgreich behandelten Fall ein solcher mit weniger günstig erscheinendem cytologischen Bild gegenüber!

In den ersten Monaten einer Therapie sind im Hinblick auf die Empfindlichkeit der Karzinomzellen für die einzelnen Differen-

zierungsgrade keine deutlichen Unterschiede erkennbar. Zeigt ein niederdifferenziertes oder ein anaplastisches Karzinom in diesem Zeitraum eine gute Hormonempfindlichkeit, so darf daraus nicht auf den weiterhin günstigen Verlauf der Behandlung geschlossen werden. Umgekehrt ist bei hochdifferenzierten und auch mitteldifferenzierten Prostatakarzinomen ohne anfänglich cytologisch diagnostizierbaren Therapieeffekt die später erfolgreiche hormonelle Behandlung für eine Vielzahl von Fällen zu erwarten. Der Eindruck, daß bei niederdifferenzierten und anaplastischen Tumoren früher, d.h. bereits 14 Tage nach Beginn der Hormontherapie, als bei höher differenzierten Karzinomen erste Reaktionen auf die Behandlung erkennbar werden, ist anhand des sehr kleinen Krankengutes nicht sicher nachweisbar.

Die Abnahme der Hormonempfindlichkeit kann in allen Differenzierungsgraden frühestens nach einer 2 1/2 Jahre dauernden Östrogenbehandlung beobachtet werden. Hochdifferenzierte Prostatakarzinome sind gegenüber den von vorneherein weniger hormonempfindlichen mitteldifferenzierten und vor allem den niederdifferenzierten und anaplastischen Tumoren am häufigsten sichtbar betroffen. Aus den vorliegenden Ergebnissen lassen sich aber unter Berücksichtigung der bei Behandlungsbeginn unterschiedlich großen Hormonempfindlichkeit der Tumoren in den einzelnen Differenzierungsgraden keine Rückschlüsse ziehen.

Die Auswertung der Aussagen des rektalen Tastbefundes vor Therapiebeginn zeigt sehr deutlich, daß hochdifferenzierte Karzinome den am wenigsten von der Norm abweichenden Tastbefund aufweisen. Bei niederdifferenzierten Tumoren kann die Vorsteherdrüse andererseits am häufigsten als deutlich pathologisch verändert bezeichnet werden. So besitzt kein einziger Patient mit einem niederdifferenzierten Karzinom eine unauffällige Prostata. Bei immerhin 14 Prozent der Männer mit hochdifferenzierten Tumoren wird die Vorsteherdrüse hingegen als "nicht

suspekt" beschrieben. Vor allem bei hochdifferenzierten Prostatakarzinomen besteht demnach die Gefahr, daß bei der rektalen Palpation der Vorsteherdrüse das Karzinom übersehen wird. Sogar anaplastische Karzinome scheinen in geringerem Umfang als niederdifferenzierte Tumoren ausgedehnte Veränderungen der Prostata hervorzurufen. Sie wachsen nämlich, wie sich bei der Untersuchung der Abgrenzbarkeit ergibt, anscheinend nicht so häufig wie niederdifferenzierte Karzinome infiltrierend in die Umgebung der Vorsteherdrüse ein. Faßt man allerdings die Befunde "schlecht abgrenzbar" und "nicht abgrenzbar" zusammen, so sind Unterschiede zwischen diesen beiden Differenzierungsgraden nicht länger erkennbar. Eine größere Wachstumstendenz niederdifferenzierter Prostatakarzinome gegenüber anaplastischen Tumoren läßt sich somit nicht sichern. Hoch- und mitteldifferenzierte Karzinome zeigen am seltensten eine Verminderung der Abgrenzbarkeit. In diesen Differenzierungsgraden werden auch eher kleinere Vorsteherdrüsen gefunden als bei niederdifferenzierten und anaplastischen Prostatakarzinomen. So kann McNEAL's Beobachtung (McNeal 1969), daß kleinere Tumoren häufig höher differenziert sind, bestätigt werden.

In allen Tumorgaden herrscht die derbe bis harte Konsistenz des Prostatagewebes vor. Niederdifferenzierte Karzinome fallen auf, weil sie mit einem Drittel der Fälle am häufigsten über eine besonders harte Konsistenz der Prostata verfügen.

Diese Beobachtung weist, wie auch andere Kriterien des Tastbefundes, auf ein unterschiedlich großes Ausmaß des lokalen Tumorzesses in den einzelnen Differenzierungsgraden hin. Vielleicht stellt sich mit der Entdifferenzierung des Prostatakarzinoms eine größere Aktivität des Tumors ein? Oder aber größer werdende Tumoren entdifferenzieren? Diese Fragen lassen sich anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht klären!

Für den Kliniker besitzt die Information, daß niederdifferenzierte

Prostatakarzinome häufig größer und weniger gut abgrenzbar sind als höher differenzierte Tumoren, große Bedeutung. Der cytologische Differenzierungsgrad scheint somit Ausdruck biologischer Tumoraktivität zu sein, wie dies FAUL et al. (1972) auch anhand autoradiographischer Untersuchungen nachweisen konnten. Dies schließt nicht aus, daß im Einzelfall z.B. bei hochdifferenzierten Prostatakarzinomen ein ausgeprägtes Tumorstadium anzutreffen ist.

Wahrscheinlich therapieabhängige Veränderungen des rektalen Tastbefundes werden - wie berichtet - vielfach bereits während der ersten 6 Behandlungsmonate erkennbar. So ist die Größenzunahme bei hochdifferenzierten Karzinomen nie, bei anaplastischen Tumoren mit etwa 21 Prozent der Fälle am häufigsten feststellbar. Dieser Befund kann als Hinweis darauf gewertet werden, daß anaplastische Karzinome durch die Östrogentherapie in ihrem Wachstum weniger gehemmt werden als Tumoren anderer Differenzierungsgrade. Eine Größenabnahme unter Östrogenbehandlung wird in allen Differenzierungsgraden gefunden. Besonders oft zeigt sie sich in der Gruppe niederdifferenzierter Karzinome. Faßt man alle Fälle mit abgrenzbarer, schlecht abgrenzbarer und nicht abgrenzbarer Prostata zusammen, so treten allerdings bei Patienten mit niederdifferenzierten Tumoren vor der Behandlung auch die meisten großen Vorsteherdrüsen auf. Es erscheint deshalb nicht verwunderlich, daß wegen der strengen Bewertungsmaßstäbe eine Größenabnahme am ehesten in dieser Gruppe erkennbar wird. Bei Patienten mit einem hochdifferenzierten Karzinom, deren Vorsteherdrüsen auch vor Therapiebeginn nur selten von der Normalgröße abweichen, kann eine deutliche Verkleinerung der Prostata verständlicherweise nicht so häufig erkannt werden. Es lassen sich deshalb im Hinblick auf die Größenabnahme der Prostata anhand der errechneten Zahlen keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Differenzierungsgraden aufdecken.

Ähnliche Bedingungen liegen bei der Untersuchung von Einflüssen einer Hormonbehandlung auf die Abgrenzbarkeit der Vorsteherdrüse vor. Bei niederdifferenzierten und anaplastischen Karzinomen wird die eingeschränkte Abgrenzbarkeit vor Therapiebeginn - wie schon berichtet - mit jeweils etwa 50 Prozent der Fälle am häufigsten diagnostiziert. Eine Verbesserung dieser Abgrenzbarkeit ist bei den Differenzierungsgraden III und IV aber unterschiedlich stark ausgeprägt. Im Tumorgrad III ist die verbesserte Abgrenzbarkeit nur in etwa 7 Prozent, im Tumorgrad IV in immerhin 21 Prozent der Fälle nachweisbar. Diese große Differenz zeigt, daß der früher vorgenommenen Unterscheidung in schlecht abgrenzbare und nicht abgrenzbare Vorsteherdrüsen im Differenzierungsgrad III und IV doch Bedeutung zukommt. Danach finden sich ja vor allem bei niederdifferenzierten Karzinomen sehr große und nicht abgrenzbare Vorsteherdrüsen, während im Differenzierungsgrad IV die Abgrenzbarkeit vor Therapiebeginn häufiger nur etwas eingeschränkt ist. Bei hoch- und mitteldifferenzierten Tumoren wird nur in jeweils etwa 10 Prozent der Fälle die Verbesserung der Abgrenzbarkeit diagnostiziert. In diesen Gruppen sind aber auch die Vorsteherdrüsen meist von vornherein gut abgrenzbar.

Die Verminderung der Abgrenzbarkeit während der ersten sechs Behandlungsmonate zeigt sich mit 50 Prozent (5 von 10 Fällen) der Fälle am deutlichsten in der Gruppe der hochdifferenzierten Karzinome. Mittel- und niederdifferenzierte Tumoren erlauben mit 39 bzw. 40 Prozent keine sichere Unterscheidung. Nur wenig seltener lassen die anaplastischen Tumoren mit 36 Prozent der untersuchten Prostatakarcinome die verminderte Abgrenzbarkeit in dieser Behandlungsphase erkennen. Auch hier schränkt die unterschiedliche Ausgangssituation die Aussage der Bewertung ein. Vergleicht man die Werte, die sich bei dieser Untersuchung ergeben, mit den Prozentzahlen, die für die Größen-

zunahme zu ermitteln sind, so werden Unterschiede zwischen diesen beiden Kriterien deutlich. Die Größenzunahme ist viel seltener als die Verminderung der Abgrenzbarkeit anzutreffen. Dies überrascht, da zumindest für viele Fälle eine direkte Verbindung zwischen den beiden Größen zu erwarten wäre. Möglicherweise kann aber mit dem tastenden Finger die Abgrenzbarkeit der Vorsteherdrüse bedeutend besser als ihre Größe beurteilt werden. Damit ließe sich diese Divergenz vielleicht erklären.

Wie dargestellt, kann die Behandlung des Prostatakarzinoms ebenfalls zu Änderungen der Konsistenz der Prostata führen. Eine Konsistenzzunahme ist mit immerhin 60 Prozent der Fälle besonders oft im Differenzierungsgrad I zu finden. Mit steigender Malignität der Tumoren nimmt die Häufigkeit einer erkennbaren Konsistenzzunahme bis auf null Prozent bei den anaplastischen Tumoren ab. Dies erscheint insofern bemerkenswert, als vor Therapiebeginn bei weniger differenzierten Tumoren gegenüber den hochdifferenzierten Tumoren nur eine geringfügig härtere Konsistenz der Vorsteherdrüse vorhanden ist. Die Konsistenzzunahme läßt sich oft schon in den ersten Wochen nach Therapiebeginn beobachten. Wie normales Prostatagewebe scheinen demnach auch vor allem höher differenzierte Karzinome bzw. das diese häufig noch reichlich umgebende normale Drüsengewebe auf die Verabreichung von Östrogenen mit einer Fibrosierung reagieren zu können. Niederdifferenzierte und besonders anaplastische Prostatakarzinome haben andererseits wahrscheinlich die Eigenschaften gesunden Prostatagewebes weitgehend verloren bzw. die Menge des häufig mit einer Verhärtung reagierenden normalen Drüsengewebes hat stark abgenommen. Die auch in der Literatur z.B. von SZENDRÖI (1965) oder SMITH (1968) oft beschriebene therapieabhängige Konsistenzabnahme der Prostata ist andererseits in allen Differenzierungsgraden anzutreffen. Sie wird - abgesehen vom Differenzierungsgrad I, in dem aber auch am wenigsten Fälle zur Auswertung vorliegen - mit zunehmen-

der Entdifferenzierung der Tumoren seltener beobachtet. Dieser Befund geht mit dem cytologisch nachgewiesenen Unterschied der Hormonempfindlichkeit verschiedenen differenzierter Prostatakarzinome direkt parallel! Dabei kann diese Veränderung oft schon während der ersten drei Behandlungsmonate registriert werden. Nach SMITH (1968) z.B. soll sie sich meist erst nach einer 6-monatigen Therapie bemerkbar machen.

Änderungen des rektalen Palpationsbefundes im Verlauf einer Langzeittherapie sind in dem vorhandenen Krankengut noch schwieriger zu bestimmen. Unterschiede gegenüber den beschriebenen Veränderungen lassen sich nur vereinzelt feststellen. So wird deutlich, daß auf lange Sicht besonders bei niederdifferenzierten Tumoren mit einer Größenzunahme der Prostata zu rechnen ist. Therapeutisch günstige Zeichen wie Größenabnahme, Konsistenzabnahme und verbesserte Abgrenzbarkeit können im Verlauf einer Langzeittherapie am ehesten bei mittedifferenzierten Tumoren gefunden werden. Die geringe Beteiligung des Differenzierungsgrades I an diesen Veränderungen ist voraussichtlich auf das von vorneherein weniger schwere Krankheitsbild dieser Gruppe zurückzuführen. Eine Verminderung der Abgrenzbarkeit stellt sich mit zunehmender Malignität des Karzinoms öfter ein. Die Konsistenzzunahme wird - wie auch schon unmittelbar nach Therapiebeginn, vor allem bei Patienten mit einem hochdifferenzierten Prostatakarzinom diagnostiziert. Dieser Befund ist bei Berücksichtigung der erfolgreichen Behandlung gerade dieser Differenzierungsgrad-I-Tumoren somit nicht als ungünstig einzustufen. Auf die Gesamtzahl der Fälle bezogen stellt sich eine Konsistenzverminderung häufiger als eine Konsistenzvermehrung ein.

Wenngleich nicht übersehen werden darf, daß bei einem Großteil der Patienten Änderungen des rektalen Tastbefundes nicht erkennbar sind, gelingt es durch diese Untersuchung doch, ein

unterschiedliches Verhalten der Prostata in den einzelnen Differenzierungsgraden nachzuweisen. Für die Beurteilung des Einzelfalles dürfte die Relevanz der vorliegenden Ergebnisse jedoch nur gering sein. Wenn auch unterschiedlich oft, so kommt doch fast jeder Befund in allen Differenzierungsgraden vor. Die Auswertung gibt außerdem keine Auskunft darüber, in wieweit die Veränderungen des Tastbefundes ursächlich auf die Therapie zurückzuführen sind. Die für diese Bewertung nötigen Kontrollgruppen nicht behandelter Patienten fehlen aus einsehbaren Gründen.

Dennoch machen die Untersuchungsergebnisse deutlich, daß die von der Klinik als ungünstig eingestuften Befunde bei niederdifferenzierten und anaplastischen Karzinomen häufiger anzutreffen sind als bei hoch- und mitteldifferenzierten Tumoren. Die Annahme, daß entdifferenzierte Karzinome hormonresistenter sind, ist deshalb zu bestätigen.

Die Überprüfung der Metastasenhäufigkeit in den einzelnen Differenzierungsgraden erlaubt unter den gegebenen Bedingungen nicht die Erkennung verlässlicher prozentualer Anteile.

Zu groß ist die Zahl der Fälle ohne jegliche Angabe über vorhandene bzw. nicht vorhandene Metastasen. Dies mag zum Teil auf die umfangreiche Gruppe der Patienten zurückzuführen sein, bei denen ein erst vor kurzem erkannter Krankheitsprozeß eine eingehende Diagnostik noch nicht erlaubte. Für einen anderen Teil der Patienten ist der Mangel einer Aussage sicher mit dem Fehlen einer Metastasierung gleichzusetzen.

Wie sich zeigt, kommt im Differenzierungsgrad I kein einziger Fall mit einer gesicherten Metastasierung vor. Dieselbe Beobachtung konnte WIEDERANDERS schon 1963 machen. (Wiederanders et al. 1963). Bei 20 Prozent der in diese Gruppe einzuordnenden Tumoren muß allerdings der Verdacht auf das Vorhandensein von Tochtergeschwülsten geäußert werden. Der Nachweis einer deutlichen Zunahme der Metastasenhäufigkeit mit

Entdifferenzierung der Karzinome ist möglich. Anaplastische Tumoren führen am häufigsten zu einer Metastasenbildung. Den Karzinomen der Differenzierungsgrade III und IV ist damit eine größere biologische Aktivität bzw. Malignität zuzuschreiben als denjenigen der Differenzierungsgrade II und vor allem I.

Die wenigen Fälle mit Angaben über den Charakter des Karzinoms bestätigen die Beobachtung, daß das Prostatakarzinom vorwiegend osteoplastische Knochenmetastasen absiedelt. Auch bei Primärtumoren, die nach Aussage des Tastbefundes die Grenzen der Prostata noch nicht überschritten haben, wird - allerdings nur selten - eine Metastasierung beobachtet. Dieses Ergebnis unterstützt McNEAL's Erfahrung (1969), daß bereits kleine Primärtumoren, häufiger jedoch erst größere Prostatakarzinome metastasieren.

Die Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms fußt auf den Unterlagen, die für die Bewertung des Tastbefundes und der Metastasierung zur Verfügung stehen. Somit kann sie lediglich die dort aufgedeckten Tatsachen nochmals widerspiegeln. Der Vergleich der Verhältnisse vor und nach Therapiebeginn ergibt, daß Stadium-D-Fälle nach Einsetzen der Behandlung häufiger vorkommen. Metastasen scheinen demnach vielfach erst im Verlauf der Therapie erkannt zu werden - ein durchaus einsehbarer Sachverhalt, wenn man berücksichtigt, daß mit fortschreitender Zeit auch die Zahl diagnostischer Untersuchungen zunimmt. Vor allem niederdifferenzierte und anaplastische Karzinome zeigen ein lokales Größenwachstum der Prostata in das periprostatistische Gewebe. Im Differenzierungsgrad III lassen sich bei den untersuchten Patienten nie Tumoren finden, die kleiner als ein Kirschkern sind. Ein Überwiegen der Größenabnahme während der Therapie ist nur bei hochdifferenzierten Karzinomen festzustellen (siehe auch "Tastbefund"). Ergänzend sei aber erwähnt, daß auch bei einem Teil der Sta-

dium-D-Tumoren die Größe der Vorsteherdrüse während der Behandlung abnimmt. Dies kann bei der Stadieneinteilung, die ja auch das Vorhandensein von Metastasen berücksichtigen muß, nicht erfaßt werden. Das ist bei Betrachtung der Ergebnisse zu berücksichtigen!

Die Überprüfung der Serumphosphatasen macht deutlich, daß bei etwa der Hälfte der Prostatakarzinome vor Therapiebeginn normale Enzym Spiegel vorliegen. Auch 40 Prozent der niederdifferenzierten Karzinome führen zu keinerlei Erhöhung der Serumphosphatasen. Die Anwendung der Phosphatasenbestimmung als diagnostischer Suchtest zur Erkennung eines Prostatakarzinoms ist deshalb - wie u.a. schon von LUTZEYER (1970) und BREITWIESER (1971) geäußert - von nur eingeschränktem Wert (Breitwieser et al. 1971, Lutzeyer et al. 1970).

Die gleichzeitige Erhöhung der alkalischen, gesamtsauren und prostataspezifischen Phosphatasen wird vor allem bei anaplastischen Tumoren (53%) angetroffen, also den Karzinomen, die aufgrund ihrer stärkeren biologischen Aktivität und somit auch häufigen Metastasierung als besonders maligne zu bezeichnen sind.

Die Erhöhung aller Werte läßt sich ausschließlich im Differenzierungsgrad III und IV bei 57 bzw. 70 Prozent der Patienten mit ebenfalls vorhandener ausgedehnter Knochenmetastasierung des Karzinoms in Verbindung bringen. Es bleibt unklar, ob bzw. wie oft in den restlichen Fällen Tochtergeschwülste nicht vorhanden oder aber nicht nachgewiesen sind. Es kann somit nicht geklärt werden, in welchem Ausmaß erhöhte Phosphatasen die Metastasierung des Prostatakarzinoms anzeigen. Als ein Überschreiten der Normgrenze durch nur zwei der drei Serumphosphatasen wird in allen Differenzierungsgraden am häufigsten eine gemeinsame Erhöhung der gesamtsauren und prostataspezifischen Phosphatasen gefunden. Dieser Befund entspricht durchaus den Erwartungen. Die prostataspezifische Phosphatase stellt ja nur

einen Teil der gesamtsauren Serumphosphatasen dar. Dennoch führt diese Beziehung keineswegs immer zu erkennbar gleichförmigen Veränderungen der beiden Enzyme. Auch die gemeinsame Erhöhung der alkalischen und der gesamtsauren oder der prostataspezifischen Phosphatasen in Verbindung mit einer normalen dritten Serumfraktion kommt in allen Differenzierungsgraden ohne typischen Häufigkeitsgipfel vor. Es sind weiterhin auch keine deutlichen Zusammenhänge zwischen dem unterschiedlichen Verhalten der Enzyme und dem restlichen klinischen Bild herzustellen. In einem Teil der Fälle liegt nur einer der drei Phosphatasenwerte nicht innerhalb des Normbereichs. Da nur wenige Befunde vorhanden sind, ist lediglich die Vermutung zu äußern, daß in dieser Situation die Aktivität der alkalischen Phosphatase am häufigsten vermehrt gefunden werden kann. Die prostataspezifische Phosphatase zeigt sich am seltensten verändert. Die Hoffnung, mit der Bestimmung dieses prostataspezifischen Fermentes einen besonders empfindlichen Test zur Erkennung des Prostatakarzinoms zu erhalten (Boehringer-Testfibel), kann deshalb nicht bestätigt werden. Auch für POPELIER's Hinweis (1972), dieses Enzym sei u.a. besonders oft beim hochdifferenzierten oder anaplastischen Prostatakarzinom erhöht, findet sich in dem allerdings kleinen eigenen Krankengut kein Anhalt.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß die Erhöhung der Serumphosphatasen vor allem bei niederdifferenzierten und anaplastischen Tumoren beobachtet wird. In diesen Gruppen werden, wie eine genauere Durchsicht ergibt, auch die höchsten Serumspiegel verzeichnet. Bewertet man die Gesamtzahl der Befunde mit erhöhten Phosphatasen, so weisen die niederdifferenzierten Karzinome am häufigsten gesteigerte Serumphosphatasenwerte auf. Aber vor allem bei anaplastischen Tumoren überschreiten mehrere Phosphatasen gleichzeitig den Normbereich.

Die Beurteilung der Phosphatasen erlaubt im Einzelfall sicher

keine genauere Einstufung des zugehörigen Krankheitsprozesses. Jede Veränderung kann in jedem Differenzierungsgrad erkennbar werden!

Nach Therapiebeginn sind in der Gruppe der hochdifferenzierten Karzinome weitgehend (91%) normale Phosphatasen anzutreffen. Normalwerte werden bei mitteldifferenzierten Tumoren in etwa zwei Drittel und bei niederdifferenzierten Karzinomen in 41 Prozent der Fälle diagnostiziert. Bei Patienten mit anaplastischen Tumoren findet man niemals Normalwerte. Der Vergleich dieser Befunde mit den Ergebnissen, die sich aus den Befunden vor Behandlungsbeginn ermitteln lassen, deckt Unterschiede auf. So kommt es im Differenzierungsgrad I unter der Therapie besonders deutlich zu einem Abfall erhöhter Phosphatasenwerte in den Normbereich. Bei mittel- und niederdifferenzierten Tumoren sind Veränderungen dieser Art kaum erkennbar. Bei anaplastischen Karzinomen wird sogar gegenüber der Zeit vor dem Behandlungsbeginn ein größerer Prozentsatz erhöhter Phosphatasen verzeichnet. Ob diese Vermehrung pathologischer Befunde im Differenzierungsgrad IV unmittelbar auf die Therapie oder aber die Unbeeinflussbarkeit dieser Tumoren durch Hormonbehandlung und damit den fortschreitenden Krankheitsprozeß zurückzuführen ist, bleibt unklar.

Im Differenzierungsgrad II nimmt die Zahl der Fälle mit der Erhöhung nur eines Wertes unter der Therapie zu, die Zahl der Fälle mit der Erhöhung mehrerer Werte hingegen ab. Dabei wird deutlich, daß bei Prostatakarcinomen mit nur einem erhöhten Wert fast immer die alkalische Phosphatase betroffen ist. Vor der Behandlung vermehrte prostataspezifische und gesamtsaure Phosphatasen fallen hingegen oftmals in den Normbereich ab. Derartige Veränderungen werden auch von anderen Autoren (z.B. Aleya 1945, Birke et al. 1954, Lutzeyer et al. 1970, Wattenberg et al. 1945) als Zeichen einer therapeutisch günstigen Beeinflussbarkeit gewertet. Untersucht man die einzelnen Krankenge-

schichten lediglich im Hinblick auf eine Zunahme der alkalischen Phosphatase und ein Abfallen der prostataspezifischen und gesamt-sauren Phosphatasen, so zeigt sich, daß solche als günstig bewerteten Änderungen vor allem bei hochdifferenziierten und am seltensten bei anaplastischen Tumoren vorkommen.

Die Summe aller vorgestellten Ergebnisse unterstützt die Vorstellung, daß höherdifferenzierte Karzinome - wie ja durch die cytologische Untersuchung bereits bestätigt - durch die Hormontherapie erfolgreicher zu beeinflussen sind und daß dieser Umstand auch an den klinischen Zeichen, im speziellen Fall also an dem Verhalten der Phosphatasen, ablesbar ist. Bei dem einzelnen Patienten kann die Kontrolle des Therapieerfolges anhand "typischer" Phosphatasenveränderungen allerdings sicher nicht der wirklichen Situation entsprechend vorgenommen werden. Zu groß ist der Anteil der Prostatakarzinome, bei denen trotz des cytologisch gesicherten Hormoneffektes deutliche Reaktionen der Phosphatasen ausbleiben bzw. Änderungen der Enzymwerte feststellbar sind, obwohl mehrere cytologische Untersuchungen und das klinische Bild die therapeutische Wirkung der Östrogenbehandlung unwahrscheinlich machen.

Wie die Untersuchung der Miktionsbefunde unbehandelter Prostatakarzinomträger ergibt, klagen durchschnittlich zwei Drittel aller Patienten über Miktionsbeschwerden. Diese werden bei niederdifferenzierten Karzinomen häufiger als bei höher differenzierten Tumoren gefunden. Unterschiede zwischen den einzelnen Differenzierungsgraden treten allerdings nicht so deutlich hervor wie bei der Bewertung anderer klinischer Kriterien. Immerhin zeigen aber niederdifferenzierte Prostatakarzinome mit fast 60 Prozent ihrer Fälle um 5 bis 15 Prozent häufiger als die restlichen Tumorgade ausgeprägte pathologische Miktionsbefunde. Eine ähnliche Konstellation der Häufigkeit von Veränderungen findet sich, wie bereits berichtet, bei der Überprüfung von Größe und Abgrenzbarkeit der Vorsteherdrüsen vor Therapiebeginn. Deshalb liegt

der Versuch nahe, das Ausmaß des Miktionsbefundes mit dem Umfang des lokalen Prozesses in Verbindung zu bringen. Aufgrund der beschriebenen Verhältnisse scheint eine solche Beziehung möglich. So werden in der Gruppe größerer Primärtumoren, d.h. bei niederer differenzierten Prostatakarzinomen, geringfügig häufiger ausgeprägte Miktionsbeschwerden nachgewiesen! Es muß aber betont werden, daß bei hochdifferenzierten Karzinomen, bei denen ja meist kleinere Vorsteherdrüsen gefunden werden, in immerhin 45 Prozent der Fälle ebenfalls schwere Beeinträchtigungen des Wasserlassens vorliegen. Anscheinend sind auch viele dieser Primärtumoren - sofern wirklich eine Beziehung zwischen dem lokalen Tumorwachstum und der Entstehung der Miktionsbeschwerden besteht - bei ihrer Entdeckung bereits so groß, daß sie zu Störungen des Harnflusses führen. Alles in allem entsteht der Eindruck, daß es bei Prostatakarzinomen, die die Kapsel der Prostata überschritten haben, meist zu keiner deutlich stärkeren Beeinträchtigung der Miktion kommt als bei Tumoren, die mit großer Wahrscheinlichkeit innerhalb der natürlichen Grenzen der Vorsteherdrüse wachsen. Es sei aber darauf hingewiesen, daß die absolute Stärke der Miktionsstörung kaum erfaßt werden konnte. Vielleicht würden sich bei der speziellen Untersuchung dieses Kriteriums für die verschiedenen Tumorgrade Unterschiede ergeben.

Auch das Ausmaß der Miktionsbeschwerden ändert sich bei einem Teil der Fälle unter der Östrogentherapie. So zeigt sich eine Verstärkung der Symptome mit Entdifferenzierung der Prostatakarzinome häufiger, die Abnahme der Beschwerden hingegen seltener. Vielfach sind allerdings keine Veränderungen erkennbar. Dies hat seine Ursache vor allem in der Schwierigkeit der Bewertung von Befunden, die einer subjektiven Beurteilung unterliegen. Aufgrund der Verhältnisse vor Therapiebeginn erscheint es zumindest gerechtfertigt, für die Mehrzahl der höher differenzierten Karzinome (I, II) ohne erkennbare Befundänderung eine gleichbleibend günstige Symptomatik, im Differenzierungs-

grad III und IV andererseits eine unverändert schlechte Situation anzunehmen. Diese Voraussetzungen machen die Deutung der vorliegenden Ergebnisse schwierig. So kann nicht geklärt werden, wie groß der Anteil der Fälle ist, die wirklich keine Änderung der Symptomatik zeigen. Dennoch unterstützen zumindest die Zahlen, die sich bei der Auswertung sicher vorhandener Veränderungen des Miktionsbefundes in den einzelnen Differenzierungsgraden ergeben, die Vorstellung, daß höher differenzierte Tumoren deutlicher auf die Östrogentherapie reagieren als niedriger differenzierte Prostatakarzinome, und daß sich das, wenn auch im speziellen Fall nur geringfügig, im klinischen Bild äußert.

Wie die Überprüfung des Alters der einzelnen Prostatakarzinomträger ergibt, scheinen der Differenzierungsgrad des Tumors und das Alter des einzelnen Patienten zum Zeitpunkt der Entdeckung des Karzinoms nicht miteinander korrelierbar zu sein. So können bei jüngeren und auch bei älteren Männern sowohl besser als auch schlechter differenzierte oder anaplastische Prostatakarzinome gefunden werden.

Die Untersuchungsergebnisse deuten jedoch darauf hin, daß mit einem zunehmenden Lebensalter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose des Karzinoms häufiger Tumoren mit größerer Malignität nachweisbar werden.

Die Mehrzahl der Erkrankten hat das 64. Lebensjahr bereits überschritten.

Will man diesen Befunden Bedeutung beimessen und sie nicht ausschließlich als vom Zufall der Untersuchung abhängig werten, so sind mehrere Interpretationen möglich.

Es ist z.B. denkbar, daß im höheren Lebensalter bei einer größeren Zahl von Männern die individuelle Resistenz des Organismus gegenüber einem malignen Prozeß stärker geschwächt ist als bei

jüngeren Patienten. Dies würde ein besonders schnelles Fortschreiten des Tumorswachstums und damit vielleicht eine stärkere Entdifferenzierung des Karzinoms zulassen.

Oder aber das Prostatakarzinomwachstum wird - wie auch von McNEAL (1969) - als kontinuierliches Geschehen betrachtet, das - abhängig von der Individualität des betroffenen Organismus - zu irgendeinem Zeitpunkt einsetzt und im Laufe der Zeit, meist unter der Größenzunahme des Tumors, zu einer vermehrten Entdifferenzierung führt. Die im Einzelfall unterschiedlich stark ausgeprägte klinische Symptomatik, die jedoch meist erst im Verlauf der Entdifferenzierung deutlicher hervortritt, könnte dann verschieden früh zu einer Entdeckung des Karzinoms führen (McNeal 1969). Auch die Verknüpfung zwischen beiden Hypothesen ist denkbar.

F. Zusammenfassung

Anhand einer Gesamtzahl von 376 cytologisch diagnostizierten Prostatakarzinomen wurde die Aussagekraft cytologischer Untersuchungen an der Prostata in Zusammenhang mit den klinischen Befunden untersucht. Für die einzelnen Bewertungen stand ein unterschiedlich großes Untersuchungsmaterial zur Verfügung.

Die Überprüfung der Zuverlässigkeit der cytologischen Kontrolle von Prostatakarzinomgewebe an 175 Fällen ergab folgendes Bild:

1. Die vorliegenden Befunde haben gezeigt, daß die transrektale Feinnadelbiopsie bzw. cytologische Untersuchung der Vorsteherdrüse die Diagnose eines Prostatakarzinoms ermöglicht und eine der transperinealen Stanzbiopsie bzw. histologischen Untersuchung weitgehend gleichwertige Methode zur Erkennung und Bewertung des Prostatakarzinoms darstellt. Da sie beliebig oft wiederholbar ist, sollte sie bei Verlaufskontrolle

hormonbehandelter Prostatakarzinome regelmäßig Anwendung finden. Sie kann als ideale Ergänzung der histologischen Diagnostik bezeichnet werden.

2. Die zuverlässige Feststellung eines bestimmten Differenzierungsgrades aus dem Feinnadelbiopsie-Material ist auch bei wiederholten Kontrollen so gut wie immer möglich. Lediglich bei sehr stark ausgeprägtem Hormoneffekt wird die Zuordnung in Einzelfällen schwierig.
3. Ebenfalls kann das Ausmaß des Hormoneffektes cytologisch beurteilt werden. Dieser nimmt mit Entdifferenzierung des Prostatakarzinoms deutlich erkennbar ab. Damit wird wahrscheinlich, daß lediglich höher differenzierte Karzinomzellen, die am ehesten noch über die Eigenschaften normaler Prostataepithelzellen verfügen, wie diese durch antiandrogen wirksame Substanzen beeinflusbar sind.

Die Überprüfung der klinischen Symptomatik bei 376 Patienten mit verschiedenen differenzierten Prostatakarzinomen ergab für die einzelnen Differenzierungsgrade unterschiedliche Schweregrade des Krankheitsprozesses.

So zeigte sich, daß ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Differenzierungsgrad und der Schwere des Krankheitsprozesses besteht: mit zunehmender Entdifferenzierung stellen sich stets häufiger die für den Patienten ungünstigen Befunde ein. Es wird deutlich, daß der jeweilige Differenzierungsgrad des Karzinoms Ausdruck seiner biologischen Aktivität ist.

Hinsichtlich der therapieabhängigen Veränderungen klinischer Symptome sind die oft in der Literatur beschriebenen Beobachtungen zu bestätigen. Dabei zeigen sich klinisch als günstig zu bewertende Befunde am häufigsten bei hochdifferenzierten und mitteldifferenzierten Tumoren. Auch dieses Ergebnis steht mit der günstigen Beeinflussbarkeit dieser Karzinome durch

die antiandrogene Therapie in Einklang.

Die Kontrolle der Altersverteilung bei 369 Prostatakarzinomträgern machte wahrscheinlich, daß mit zunehmendem Alter der Patienten zunehmend häufiger niederer differenzierte Karzinome anzutreffen sind. Die Mehrzahl der Patienten war bei Entdeckung des Tumors älter als 64 Jahre. Der jüngste Patient war 42 Jahre alt.

Aufgrund der vorliegenden Untersuchung kann heute die einfache Stellung der Diagnose "Prostatakarzinom" als nicht mehr ausreichend angesehen werden. Die Feststellung des jeweiligen Differenzierungsgrades, der den klinischen Verlauf weitgehend bestimmt, muß in die histologische bzw. cytologische Diagnose mit aufgenommen werden.

LITERATURVERZEICHNIS

- ALBARRAN, J., N. HALLE: Hypertrophie et néoplasie épithéliales de la prostate
Ann. des malad. org. génitourin. 2, 113 (1900)
- ALEYA, E.P.: Early or late orchiectomy for carcinoma of the prostate
J. Urol. 53, 143 (1945)
- ALKEN, C.-E.: Vorsorgeuntersuchungen beim Mann
Deutsches Ärzteblatt 67, 2283 (1970)
- ANDERSEN, R.: Carcinoma of the prostate: clinical observations and treatment
Acta chir. scand. 6, 246 (1959)
- ARDUINO, L.J.: Scalene node excision-biopsy in stages 3 and 4 carcinoma of prostate: background notes and preliminary report
J. Urol. 103, 458 (1970)
- BACHMANN, F.K.: Cytodiagnostische Untersuchung der Prostata mit transrektaler Aspirationspunktion
Schweiz. Med. Wschr. 96, 1225 (1966)
- BAMFORT, J.: The cytological diagnosis of carcinoma of the prostate
Brit. J. Urol. 30, 392 (1958)
- BAINBOROUGH, A.R.: Squamous metaplasia of prostate following estrogen therapy
Urol. 68, 329 (1952)
- BANLIEU, E.E., L. JUNG, J.P. BLONDEAU, P. ROBEL: Androgen receptors in rat ventral prostate
Pergamon Press, Advances in the Bio-sciences 7, Schering Workshop on Steroid-Hormone Receptors, 179 (1970)

- BEATSON, G.T.: On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma
Lancet 1, 104 (1896)
- BELITSKY, P., M.M. ELHILALI, J.A. OLIVER:
Serum lactate dehydrogenase isoenzyme changes in carcinoma of the prostate
J. Urol. 103, 770 (1970)
- BELITSKY, P., M.M. ELHILALI, J.A. OLIVER:
Effect of stilbestrol on the isoenzymes of lactate dehydrogenase in benign and malignant prostatic tissue
J. Urol. 104, 453 (1970)
- BELTER, L.F., A.J. DODSON: Papillomatosis and papillary adenocarcinoma of prostatic ducts: a case report
J. Urol. 104, 880 (1970)
- BIRKE, G., C. FRANSSON, L.D. PLANTIN:
On the excretion of androgenes in carcinoma of the prostate
Acta endocrinologica (Kbh) 15, 1 (1954)
- BLACKARD, C.E., G.T. MELLINGER, D.F. GLEASON:
Treatment of stage 1 carcinoma of the prostate: a preliminary report
J. Urol. 106, 729 (1971)
- BLECH, W.: Die biochemische Wirkungsweise der Hormone
Naturwissenschaftliche Rundschau 21, 457 (1968)
- ELENNEHASSETT, J.B., A.L. VICKERY:
Carcinoma of the prostate gland - an anatomical study of tumor location
Cancer 19, 980 (1966)

- BOYER, W.F.: Carcinoma of the prostate: a cytological study
J. Urol. 63, 334 (1950)
- BRANDES, D., D. KIRCHHEIM, W.W. SCOTT:
Ultrastructure of the human prostate: normal and neoplastic
Lab. Invest. 13, 1541 (1964)
- BREHMER, B.: Diagnostische Wertigkeit bioptischer Prostatauntersuchungen
Der Urologe 10, 303 (1971)
- BREITWIESER, P., H.D. NÖSKE: Die Bedeutung der sauren Serumphosphatase für die Prognose des Prostatakarzinoms
Zeitschrift für Urologie 4, 249 (1971)
- BRENDLER, H., W.E. CHASE, W.W. SCOTT:
Prostatic cancer - further investigations of hormonal relationships
Arch. surg. 61, 433 (1950)
- BRODERS, A.C.: The grading of carcinoma
Minnesota, Med. 8, 726 (1925)
- BULBROCK, R.D., L.M. FRANKS, F.C. GREENWOOD:
Hormone excretion in prostatic cancer: an attempt to correlate urinary hormone excretion and clinical state
Brit. J. Cancer 13, 45 (1959)
- BUMPUS, H.C.: Carcinoma of the prostate - a clinical study of one thousand cases
Surg. Gyn. and obstet. 43, 150 (1926)
- BURCHARDT, P., M. MARSCEK: Fibrinolyse als diagnostischer Test beim Prostatakarzinom
Der Urologe 10, 300 (1971)

- BYAR, D.P., F.K. MOSTOFI: Cancer of the prostate in men less than 50 years old: an analysis of 51 cases
J. Urol. 102, 726 (1969)
- CABOT, H.: Modern Urology
Philadelphia, Lea & Febiger,
vol. 1 (1918)
- CHUA, D.T., R.J. VEENEMA, F. MUGGIA, A. GRAFF: Acid phosphatase levels in bone marrow: value in detecting early bone metastases from carcinoma of the prostate
J. Urol. 103, 462 (1970)
- CLARK, J.: Advances in the Biosciences 7
Schering Workshop on Steroid-Hormone Receptors: 5 (1970)
- COOK, G.B., F.R. WATSON: Events in the natural history of prostate cancer: using salvage curves, mean age distribution and contingency coefficients
J. Urol. 99, 87 (1968)
- CULP, O.S.: Metastases from occult carcinoma of the prostate
J. Urol. 40, 530 (1938)
- DEGENHARDT, W.: Zur Diagnostik und Therapie des Prostata-Carcinoms
Der Praktische Arzt 11, 1396 (1972)
- DEMING, C.L., M.S. HONVENANIAN: The hormonal factor in heterologous growth of human prostatic cancer
J. Urol. 59, 215 (1948)
- DODDS, E.C., L. GOLBERG, W. LAWSON, R. ROBINSON: Estrogenic Activity of Certain Synthetic Compounds
Nature 141, 247 (1938)

- DÖRNER, G., G. KNAPPE: Zur Frage der organspezifischen cytostatischen Wirkung von Di-äthylstilböstroldiphosphat auf das Prostatacarcinom
Klin. Wschr. 38, 67 (1960)
- DRUCKERY, H., P. DANNEBERG, D. SCHMÄHL: Mitosegiftwirkung von Östrogenen
Die Naturwissenschaften 39, 381 (1952)
- DRUCKERY, H., N. BROCK: Zum Wirkungsmechanismus von Stilb-östrol-Diphosphat (Honvan) beim Prostatakarzinom
Münch. Med. Wschr. 102, 1626 (1960)
- EKMAN, H., K. HEDBERG, P.S. PERSSON: Cytological versus histological examination of needle biopsy specimens in the diagnosis of prostatic cancer
Brit. J. Urol. 39, 544 (1967)
- ESPOSTI, P.-L.: Cytologic diagnosis of prostatic tumors with the aid of transrectal aspiration biopsy. A critical review of 1110 cases and a report of morphologic and cytochemical studies
Act. Cyt. 10, 182 (1966)
- ESPOSTI, P.-L.: Punktionscytologisk malignitetsgradering vid prostata-cancer
Nord. Med. 78, 1308 (1967)
- ESPOSTI, P.-L.: Cytological Malignancy Grading of Prostatic Carcinoma by Transrectal Aspiration Biopsy
A Five-year Follow-up Study of 469 Hormonal-treated Patients
Scand. J. Urol. and Neph. 5, 199 (1971)
- FARNSWORTH, W.E., J.R. BROWN: Metabolism of testosterone by the human prostate
J.A.M.A. 183, 436 (1963)

- FAUL, P., H. KLOSTERHALFEN, E. SCHMIEDT:
Erfahrungen mit der Feinnadelbiopsie
(Saug- bzw. Aspirationsbiopsie nach
Franzén) der Prostata
Der Urologe 10, 120 (1971) -a-
- FAUL, P., E. SCHMIEDT:
Diagnostische Möglichkeiten zyto-
logischer Untersuchungen an der
Prostata
Helv. chir. Acta 38, 527 (1971) -b-
- FAUL, P., H. RABES:
Thymidin-³H-Autoradiographie an
cytologischen Prostata-Punktaten
des Menschen
Der Urologe 11, 295 (1972)
- FAUL, P., M. PRAETORIUS:
Die cytologische Diagnose des Pro-
statacarcinoms und seine verschie-
denen Malignitätsgrade
Urologe 12, 259 (1973)
- FERGUSSON, J.D.:
Carcinoma of the prostate treated
with oestrogens
The Lancet 16, 551 (1946)
- FERGUSSON, J.D., L.M. FRANKS:
The response of prostatic carcinoma
to oestrogen treatment
Brit. J. Surg. 40, 2 (1953)
- FERGUSSON, J.D., E.C. GIBSON:
Prostatic smear diagnosis
Brit. Med. Journal 14, 822 (1956)
- FERGUSSON, J.D.:
Endocrine-control therapy in prosta-
tic cancer
Brit. J. Urol. 30, 397 (1958)
- FEUSTEL, A., M. SCHÖNFELDER, F. WOHLRAB:
Fermenthistochemische Untersuchungen
zur Differenzierung benignen und
malignen Wachstumsprozesse in der
menschlichen Prostata
Urol. int. 25, 86 (1970)

- FEUSTEL, A., M. SCHÖNFELDER, F. WOHLRAB:
Fermenthistochemische Untersuchungen
an Prostatakarzinomen unter Thera-
pieeinfluß
Urol. int. 26, 77 (1971)
- FISH, W., P.B. HUDSON, H.M. JOST:
Prostatic cancer III - Advantages
of large oral dosage of diethyl-
stilbestrol
J. Urol. 72, 1222 (1954)
- FLOCKS, R.H.:
Combination therapy for localized
prostatic cancer
J. Urol. 89, 889 (1963)
- FRANKS, L.M.:
Estrogen-treated prostatic cancer -
the variation in responsiveness
of tumor cells
Cancer 13, 490 (1960)
- FRANZÉN, S., G. GIERTZ, J. ZAJICEK:
Cytological diagnosis of prostatic
tumors by transrectal aspiration
biopsy: a preliminary report
Brit. J. Urol. 32, 193 (1960)
- FREYER, P.J.:
Clinical lectures on the surgical
diseases of the urinary organs
New York, William Wood & Co.
(1908)
- FRICK, H., D. STARCK:
Repetitorium anatomicum 11.
Auflage (1967)
G. Thieme-Verlag
- FRICK, J., H. MARBERGER, H.P. SWOBODA:
Zur Hormontherapie des Prostata-
karzinoms
Der Urologe 10, 117 (1971)
- GELLER, J., B. FRUCHTMAN, C. MEYER, H. NEWMAN:
Effect of progestational agents
on gonadal and adrenal cortical
function in patients with benign
prostatic hypertrophy and carci-
noma of the prostate
J. Clin. Endocrinology 27, 556 (1967)

- GELLER, J., G. VAZAKAS, B. FRUCHTMAN, H. NEWMAN, K. NAKAO, A. LOH:
The effect of cyproterone acetate
on advanced carcinoma of the pro-
state
Surg., Gyn. & Obstet. 127, 748
(1968)
- GLEASON, D.F.:
Classification of prostatic carci-
nomas
Cancer Chemother. Rep. 50, 125
(1966)
- GOETSCH, J.B.:
A clinical and histochemical study
of acid and alkine phosphatase in
normal and abnormal prostatic tissue
J. Urol. 84, 636 (1960)
- GRABER, P., G. RUTISHAUSER, J.M. BAUMANN:
Eine vergleichende Bewertung von
saurer Serumphosphatase, konven-
tioneller Röntgendiagnostik, Kno-
chenbiopsie und Sr85-Szintigra-
phie als Methoden zum Nachweis von
Knochenmetastasen beim Prostata-
carcinom
Der Urologe 10, 60 (1971)
- GREENE, R.H., H. BROCKS:
Diseases of the Genitourinary
Organs and the Kidney
Philadelphia, W.B. Saunders (1907)
- GROUT, D.C., J.T. GRAYHACK, W. MOSS, J.M. HOLLAND:
Radiation therapy in the treatment
of carcinoma of the prostate
J. Urol. 105, 411 (1971)
- GUTMAN, E.B., E.E. SPROUL, A.B. GUTMAN:
Significance of increased phosphatase activity of bone at the site of osteoplastic metastases secondary to carcinoma of the prostate gland
Am. J. Cancer 28, 485 (1936)

- GUTMAN, A.B., E.B. GUTMAN: An "acid" phosphatase occurring in the serum of patients with metastasizing carcinoma of the prostate gland
J. Clin. Invest. 17, 473 (1938)
- GUTMAN, A.B., E.B. GUTMAN: "Acid" phosphatase and functional activity of the prostate (Man) and preputial glands (Rat)
Proc. soc. exp. Biol. & Med. New York, 529 (1938)
- HAMPERL, H.: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie
Springer-Verlag, 28. Auflage (1968)
- HANASH, K.A., D.C. UTZ, E.N. COOK, W.F. TAYLOR; J.L. TITUS: Carcinoma of the prostate: a 15-year-followup
J. Urol. 107, 450 (1972)
- HAZRA, T., I. NUDELMAN, St. LOTT: Unusual metastases from prostatic carcinoma
J. Urol. 107, 827 (1972)
- HOHBACH, M., G. DHOM: Aktuelle Probleme des Prostatakarzinoms
Münch.Med. Wschr. 2, 45 (1972)
- HOCK, E.F., F.W. WOOD, A.A. KOSINSKY: The cytological detection of prostatic carcinoma: its clinical application
J. Urol. 63, 1081 (1950)
- HOHLWEG, W., G. DÖRNER, G. KNAPPE: Die endokrine Behandlung des Mamma- und des Prostatakarzinoms - Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Klärung des Wirkungsmechanismus von Diäthylstilböstrol-diphosphat beim Prostatakarzinom
7. Symposium der Deutsch. Ges. f. Endokr. in Homburg (Saar) vom 21.bis 23.4.1960, 88 Springer-Verlag (1961)

- HUDSON, P.B., W.W.S. BUTLER: A study of the enzyme acid phosphatase and its possible role in intermediary carbohydrate metabolism of the prostate gland and its secretion in Dog and Man
J. Urol. 54, 323 (1950)
- HUGGINS, C., P.J. CLARK: Quantitative studies of prostatic secretion, II: The effect of castration and of estrogen injection on the normal and on the hyperplastic prostate glands of dogs
J. exp. Med. 72, 747 (1940)
- HUGGINS, C., R.A. STEVENS: The effect of castration on benign hypertrophy of the prostate in Man
J. Urol. 43, 705 (1940)
- HUGGINS, C., C.V. HODGES: Studies on prostatic cancer: I) The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate
Cancer Research 16, 293 (1941)
- HUGGINS, C.: Effect of orchietomy and irradiation on cancer of the prostate
Annales of surgery 115, 1192 (1942)
- HUGGINS, C.: The etiology of benign prostatic hypertrophy
Bull. N.Y. Academic. Med. 23, 296 (1947)
- HUGGINS, C.: Endocrine factors in cancer
J. Urol. 68, 875 (1952)
- HUNTER, J.: Observations on certain parts of the animal economy
Haswell, Barrington and Haswell, Philad. (1840)
- HUTCH, J.A., O.N. RAMBO: A study of the anatomy of the prostate, prostatic urethra and the urinary sphincter system
J. Urol. 104, 443 (1970)

- JÖNSSON, G.: Die Behandlung des Prostatacarcinoms mit Estradurin
Sonderabdruck aus dem Verhandlungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Urologie, 20. Tagung in Wien (1963)
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
- JUNGBLUT, P.W., S.F. HUGHES, L. GÖRLICH, U. GOWERS, R.K. WAGNER: Simultaneous occurrence of individual estrogen and androgen receptors in female and male target organs
Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie 352, 1603 (1971)
- KAHLE, P.J., J.R. SCHENKEN, E.L. BURNS: Clinical and pathologic effects of diethylstilbestrol dipropionate on carcinoma of the prostate gland
J. Urol. 50, 711 (1945)
- KIRCHHEIM, D., N.R. NILES, E. FRANKUS, C.V. HODGES: Correlative histochemical and histological studies on thirty radical prostatectomy specimens
Cancer 19, 1683 (1966)
- KIRCHHEIM, D.: Zur Behandlung des Prostatacarcinoms: Stadium III und IV
Der Urologe 10, 113 (1971)
- KLOSTERHALFEN, H.: Betrachtungen zur Behandlung des Prostatakarzinoms
Zschr. f. Urol. 11, 680 (1958)
- KLOSTERHALFEN, H.: Zur Frage der Kastration beim Prostatakarzinom
Der Urologe 1, 123 (1962)
- KLOSTERHALFEN, H.: Das hormonell beeinflussbare Malignom der Urologie
Monatskurse f. ärztl. Fortbildung 19, 545 (1969)

- KLOSTERHALFEN, H.: Die endokrine Behandlung des Prostatacarcinoms
Vortrag, gelesen auf der XXIV. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie in Hannover v.13.-16.9.1972
- KOCHAKIAN, C.D., D.G. HARRISON: Regulation of nucleic acid synthesis by androgens
Endocrinology 70, 99 (1962)
- KONTTURRI, M., E. SOTANIEMI: Effect of estrogen on the serum cholesterol and triglyceride levels of prostatic cancer patients
J. Urol. 105, 847 (1971)
- KURTZ, C.W., W.L. VALK: Limitations of prostatic acid phosphatase determination in carcinoma of prostate
J. Urol. 83, 74 (1960)
- LIPSETT, M.B., S.G. KOREMAN: Androgen metabolism
J.A.M.A. 190, 757 (1964)
- LIPSETT, M.B.: Steroid metabolism and Interconversions
Advances in the Biosciences 2.
Schering Symposium on Biodynamics and Mechanism of Action of Steroid Hormones
Pergamon Press, 91 (1968)
- LOWSLEY, O.S.: Embryology, Anatomy and Surgery of the Prostate Gland
Am. J. Surg. VIII, 526 (1930)
- LUNDBERG, S., R. BERGE: Prostatic carcinoma - an autopsy study
Scand. J. Urol. Nephrol. 4, 93 (1970)
- LUTZEYER, W., A. SCHIFFER: Heutige Problematik des Prostatacarcinoms
Der Urologe 9, 303 (1970)
- LYNCH, H.T., A.L. LARSEN, C.W. MAGNUSON, A.J. KRUSH: Prostatic carcinoma and multiple primary malignancies
Cancer 19, 1891 (1966)

- MALIS, J., J.F. COOPER, T.H.S. WOLEVER:
Breast radiation in patients with carcinoma of the prostate
J. Urol. 102, 336 (1969)
- MARTZ, G.:
Die Behandlung des Prostatacarcinoms beim Versagen der Östrogene
Der Urologe 1, 124 (1962)
- MARX, F.J., G. STAEHLER, P. FAUL, W. SCHRAMM:
Gerinnungsstörungen beim Prostatakarzinom
Urologe A (im Druck)
- MASHINA, M.H.:
Heterologous transplants of human carcinoma of prostate
J. Urol. 53, 257 (1945)
- MASON, M.K.:
Cytology of the prostate
J. Clin. Pathology 17, 581 (1964)
- MASON, M.K.:
The cytological diagnosis of carcinoma of the prostate
Acta cytologica 11, 68 (1967)
- McNEAL, J.E.:
Morphogenesis of prostatic carcinoma
Cancer 18, 1659 (1965)
- McNEAL, J.E.:
Regional morphology and pathology of the prostate
Am. J. Clin. Pathology 49, 347 (1968)
- McNEAL, J.E.:
Origin and development of carcinoma of the prostate
Cancer 23, 24 (1969)
- MELICOW, M.M.:
Cancer of the prostate: concept and guide lines in histological diagnosis
J. Urol. 95, 791 (1966)

- MELLINGER, G.T., J.C. BAILAR, L.J. ARDUINO:
Treatment and survival of patients
with cancer of the prostate
Surg. Gyn. & Obstet. 124, 1011
(1967)
- MELLINGER, G.T., D. GLEASON, J. BAILAR:
The histology and prognosis of
prostate cancer
J. Urol. 97, 331 (1967)
- MILLER, G.M., F. Hinman:
Cortisone treatment in advanced
carcinoma of the prostate
J. Urol. 72, 485 (1954)
- MISCHOL, H.R.:
Prostatakarzinom und saure Phos-
phatasen
Schweizer Med. Wschr. 99, 1357
(1969)
- MOORE, R.A.:
The morphology of small prostatic
carcinoma
J. Urol. 33, 224 (1935)
- MOSTOFI, F.K.:
Criteria for pathological diagno-
sis of carcinoma of prostate
Proc. Second. Nat. Ca. Conf.,
332 (1952)
- MOSTOFI, F.H.:
Mündliche Mitteilung auf dem "Sym-
posium über Probleme des Prosta-
t carcinoms"
Homburg/Saar (1970)
- MOSTOFI, F.H.:
International symposium on the
treatment of carcinoma of the
prostate
Berlin, Nov. 13 to 15 (1969)
Life Sciences Monographs 1,
Pergamon Press, Vieweg (1971)
- MUHMSEN, J.:
Possible significance of the pro-
state secretion acid phosphatase
as a diagnostic and a prognostic
index in carcinoma of the prostate
J. Urol. 72, 928 (1954)

- MUNK, A., Ch. WIRA Advances in Biosciences 7.
Schering Workshop on Steroid-
Hormone Receptors 325
Pergamon Press (1970)
- MURPHY, G.P., R. SCHOONESS, G. REYNOSE, S. GAILANI, R. BOURKE,
G.M. KENNY, E.A. MIRAND: Hypophysectomy and adrenalectomy
for disseminated prostatic carcinoma
J. Urol. 105, 817 (1971)
- NAGEL, R., C.P. KÖLLN: Prostatakarcinom
Diagnostik 4, 309 (1971)
- NESBIT, R.M., R. PAZZOS, R.H. CUMMINGS: Treatment of prostatic carcinoma
by castration and by administration
of estrogenic hormone: comparison
of clinical response
Am. A. Gen. Urin. Surg. (1944)
- O'CONOR, V.J., R.E. DESANTELS, J.W. PRYOR, P.L. MUNSON, J.H.
HARRISON: Studies of hormonal changes in
relation to cancer of the prostate:
a progress report
J. Urol. 81, 468 (1959)
- OLIVER, J.A., A.M. ABDALLA: Prostatic cancer: generalised
malignant pattern of lactate
dehydrogenase isoenzymes
Brit. J. Urol. 43, 321 (1971)
- ORESTANO, F., P. KNAPSTEIN: Testosteronmetabolismus im Pro-
stataadenom- und Carcinomgewebe
Der Urologe 11, 107 (1972)
- PALOMO, A.: Carcinoma of the prostate gland
J. Urol. 53, 166 (1945)
- POPELIER, G.: Saure Phosphatasen im Serum
Brux.-méd. 3, 167 (1972)
bzw. Münch. Med. Wschr. 51/52
(1972)

- PROMISLOW, C., J. CONNOLLY, A. CLARKE:
Uptake of tritiated stilbestrol
diphosphate by the prostate
gland
J. Urol. 104, 146 (1970)
- RAMM, F.:
Kastrasjon og Prostatahypertrofi
Norsk. Mag. Lægevid. 10, 28
(1895)
- RANDALL, A.:
Eight-year results of castration
for cancer of the prostate
J. Urol. 48, 706 (1942)
- RECKLINGHAUSEN, v., F.:
Festschrift "Rudolph Virchow"
vol. 1, 89 (1891)
- REUTER, H.J., W. SCHUCK:
Die Nadelbiopsie der Prostata zur
cytologischen Carcinomdiagnostik -
Erfahrungen an 1500 Fällen
Zschr. f. Urol. 11, 857 (1971)
- REYNOLDS, L.R., T.L. SCHULTE, H.J. HAMMER:
Carcinoma of the prostate gland;
results of conservative management
Arch. Surg. 61, 441 (1950)
- REZEK, P.R., M.M. COPLAN, F.M. WOODS:
Histological studies of carcinoma
of the prostate treated by estrogen
J. Urol. 66, 379 (1951)
- RICHTER, K.D., Th. SENGE, H.E. REIS:
Morphologisches und cytochemisches
Verhalten von menschlichem Pro-
statagewebe nach Heterotransplan-
tation
Z.ges. exp. Med. 155, 253 (1971)
- ROBINSON, M.R.G., L.S. NAKHLA, R.H. WHITAKER:
Lymphocyte transformation in car-
cinoma of the prostate
Brit. J. Urol. 43, 728 (1971)

- ROBINSON, M.R.G., L.S. NAKHLA, R.H. WHITAKER:
A new concept in the management
of carcinoma of the prostate
Brit. J. Urol. 43, 728 (1971)
- RÖHL, L.:
Prostatic hyperplasia and carcinoma studied with tissue culture technique
Acta chir. scand., Suppl. 240, 1 (1959)
- SCHMIEDT, E.:
Lungenmetastasen beim Prostatakarzinom
Zschr. f. Urol. 51, 58 (1958)
- SCHMIEDT, E.:
Jährliche Vorsorgeuntersuchung für Männer ab 50
Der Praxiskurier 30: Sonderteil Gerontologie, 8 (1972)
- SCHOONES, R., D.S. SCHALCH, G.P. MURPHY:
The hormonal effects of antiandrogen (SH-714) treatment in Man
Invest. Urol. 8, 635 (1971)
- SCHRÖDER, F.H., P. BURWICK:
Pathologische und urologische Probleme des Prostatakarzinoms
Der Urologe 10, 126 (1971)
- SCHRÖDER, F.H., G. SATO, R.F. GITTES:
Human prostatic adenocarcinoma: growth in monolayer tissue culture
J. Urol. 106, 734 (1971)
- SCHRÖDER, F.H., K. KOWOHL:
Die Diagnose des frühen Prostatakarzinoms: rektale Untersuchung und Biopsie
Der Urologe 10, 170 (1971)
- SENGE, Th., H.E. REIS, M. LUCIUS, K.D. RICHTER:
Transplantation von menschlichem Prostataadenomgewebe auf neugeborene Ratten
Zschr. f. Krebsforschung 74, 274 (1970)

SENGE, Th., K.D. RICHTER, H.A. HIENZ, K. HAGEL:

Verpflanzung von menschlichem
Prostataadenomgewebe in die
vordere Augenkammer männlicher
Meerschweinchen

Urol. Internat. 26, 72 (1971)

SENGE, Th., K.D. RICHTER, H.E. REIS:

Menschliche Prostataheterotrans-
plantate im Experiment
Ein Beitrag zu morphologischen,
histochemischen und hormonalen
Untersuchungen

1. Symposium für experimentelle
Urologie, Köln 3./4. März (1972)

SHELLY, H.S., St. H. AUERBACH, K.L. CLASSEN:

Carcinoma of the prostate; a new
system of classification

Arch. Surg. 77, 751 (1958)

SILBER, I., J. ROSAI, J.J. CORDONNIER:

The incidence of elevated acid
phosphatase in prostatic in-
farction

J. Urol. 103, 765 (1970)

SMITH, D.R.:

Allgemeine Urologie

für die deutsche Ausgabe (1968)
übersetzt und bearbeitet von
E. Schmiedt und H. Frohmüller

SOANES, W.A., R.J. ABLIN, M.J. GONDER:

Remission of metastatic lesions
following cryosurgery in prosta-
tic cancer: immunologic concide-
rations

J. Urol. 104, 154 (1950)

STAEBLER, W.:

Die Behandlung der sog. Prostata-
hypertrophie, des Prostatakarzi-
noms und der Blasenpapillome mit
Keimdrüsenhormonen

Neue Med. Welt 11, 369 (1950)

- STIRLING, C.A.: An analysis of 40 cases of carcinoma of the prostate
J. Urol. 53, 154 (1945)
- STRAHAN, R.W.: Carcinoma of the prostate: incidence, origin, pathology
J. Urol. 89, 875 (1963)
- SZENDRÖI, Z., F. BALOGH: Der Prostatakrebs
Akadémiai Kiadó, Budapest (1965)
- TAKEUCHI, H.: Usefulness of transrectal aspiration biopsy for assessment of the effect of estrogen treatment of prostatic cancer
Vortrag auf dem Internationalen Zytologie-Kongreß in London (1971)
- TANNENBAUM, M., J.K. LATTIMER: Similar virus-like particles found in cancers of the prostate and breast
J. Urol. 103, 471 (1970)
- THOMPSON, H. Sir: Clinical lectures on diseases of the urinary organs
London, J. & A. Churchill (1888)
- UTZ, D.C., G.M. FARROW: Pathologic Differentiation and Prognosis of Prostatic carcinoma
J.A.M.A. 209, 1701-1704
- VALK, W.L., R.H. OWENS: Endocrine inhibition as related to carcinoma of the prostate
J. Urol. 72, 516 (1954)
- VICKERY, A.L., W.S. KERR: Carcinoma of the prostate treated by radical prostatectomy
Cancer 16, 1598 (1963)
- WALSH, P.C., St.G. KOREMAN: Mechanism of androgenic action: effect of specific intracellular inhibitors
J. Urol. 105, 850 (1971)
- WATTENBERG, C.A., K.D. ROSE: Side effects caused by diethylstilbestrol and correlated with cancer of the prostate gland
J. Urol. 53, 135 (1945)

- WHITE, J.W.: The results of double castration
in hypertrophy of the prostate
Ann. Surg. 22, 1 (1895)
- WIEDERANDERS, R.E., R.V. STUBER, C. MOTA, D. O'CONNELL, G.J.HASLAM:
Prognostic value of grading prostatic
carcinoma
J. Urol. 89, 881 (1963)
- WILSON, J.D., R.E.GLOYNA: The intranuclear metabolism of
testosterone in the accessory organs
of reproduction
Rec. Progr. Hormone Research 26,
309 (1970)
- WOLF, H., R.R. BROWN, J.M. PRICE, P.O. MADSEN:
Studies on tryptophan metabolism
in male subjects treated with
female sex hormones
J. clin. Endocrin. 31, 397 (1970)
- WOLF, H., R.R. BROWN, P.O. MADSEN:
The effect of estrogens on pyridoxal
phosphatase dependent enzymes in
patients with cancer of the prostate
J. Urol. 105, 415 (1971)
- YOUNG, H.H.: Young's Practice of Urology
Philadelphia, Saunders vol.1 (1921)

Testfibel
Boehringer-Mannheim
Biochemica 1970

Wissenschaftliche Tabellen
Documenta Geigy, Basel
7. Auflage, 1968

Herrn Prof. Dr. E. Schmiedt möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr.P. Faul für die zahlreichen Anregungen, die freundliche Beratung und die großzügige Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Tiedemann für die Durchführung der photographischen Arbeiten, bei Frau Albrecht, Fräulein Ganzmann, Fräulein Hauer, Frau Sehling, Frau Stavropoulos und Fräulein Wastlhuber für ihre wertvolle Mithilfe bei der Beschaffung der Unterlagen und bei Frau Syguda für die Reinschrift der Arbeit bedanken.

L E B E N S L A U F

Am 8. August 1949 wurde ich, Dieter J o c h a m , als Sohn des Arztes Dr. med. Ludwig Jocham und seiner Ehefrau Dr. med. Adelheid Jocham, geb. Kopp in Augsburg geboren. Von 1955 bis 1959 besuchte ich dort die Volksschule, von 1959 bis 1963 das Realgymnasium Augsburg und von 1963 an die Christophorus-Schule in Altensteig, die ich 1968 mit dem Reifezeugnis verließ. Von 1968 bis 1974 studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München Medizin. Im Sommer 1969 legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab, im Frühjahr 1971 die medizinische Vorprüfung. Das medizinische Staatsexamen schloß ich am 18. Juni 1974 ab. Von 1971 bis 1973 arbeitete ich in der Urologischen Klinik der Universität München. Hier entstand unter der Anleitung von Prof.Dr.E.Schmiedt und Herrn Priv. Doz. Dr. P. Faul die vorliegende Doktorarbeit. Seit Juli 1974 bin ich im Rotkreuz-Krankenhaus in München als Medizinalassistent tätig.

